

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e Comércio Exterior  
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **BR 10 2013 012924-0 A2**



(22) **Data de Depósito:** 24/05/2013

(43) **Data da Publicação:** 13/01/2015  
(RPI 2297)

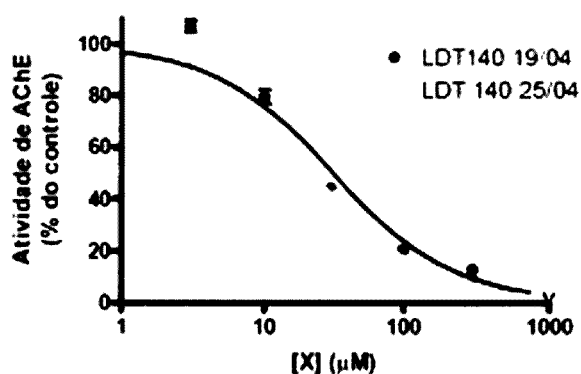
(54) **Título:** DERIVADOS AMÍNICOS DO LCC COMO INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE, PROCESSOS PARA SUA OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E APLICAÇÕES

(51) **Int.Cl.:** A61K31/137; C07D207/08; C07D211/32; C07D211/40; C07D241/04; C07D269/00; C07D283/00; A61P25/16; A61P25/00

(73) **Titular(es):** Fundação Universidade de Brasília, Universidade Federal do Rio de Janeiro -UFRJ, União Brasileira de Educação e Cultura, União Brasileira de Educação e Cultura, União Brasileira de Educação e Cultura

(72) **Inventor(es):** Giselle de Andrade Ramos, Laís Flávia Nunes Lemes, Luiz Antônio Soares Romeiro, Nelilma Correia Romeiro, Newton Gonçalves de Castro

(57) **Resumo:** DERIVADOS AMÍNICOS DO LCC COMO INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE, PROCESSOS PARA SUA OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E APLICAÇÕES. A presente invenção descreve compostos de Fórmula (I) e seus sais, solvatos e/ou isômeros farmacêuticamente aceitáveis. Fórmula (I). Os derivados fenólicos do LCC constituem sistema biofórico natural compreendendo características eletrônicas e hidrofóbicas, as quais são requisitos estruturais relevantes ao reconhecimento molecular pela enzima acetilcolinesterase (AChE). O desenvolvimento de derivados semissintéticos contendo subunidades farmacofóricas apresentaram relevante atividade anticolinesterásica, sendo estes compostos úteis ao tratamento da doença de Alzheimer.



**DERIVADOS AMÍNICOS DO LCC COMO INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE, PROCESSOS PARA SUA OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E APLICAÇÕES**

**CAMPO DA INVENÇÃO**

5 A presente invenção refere-se a uma série de compostos amínicos, em particular derivados fenólicos não-isoprenoides do líquido da casca da castanha de caju (LCC), a processos para sua preparação, a composições farmacêuticas contendo os mesmos e a seu uso médico. Mais especificamente, os compostos  
10 da presente invenção demonstraram-se capazes de inibir a enzima acetilcolinesterase, de sítio dual, sendo, portanto, úteis no tratamento de distúrbios da memória, de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer.

**ESTADO DA TÉCNICA**

15 A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa relacionada à idade, caracterizada por progressiva e irreversível perda de memória e outros distúrbios cognitivos (Belluti, F.; Bartolini, M.; Bottegoni, G.; et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1682-1693 – Ubhi, K.,  
20 Masliah, E., *J. Alzheimers Dis.* **2013**, 33 Suppl 1, S185-94.– Luo, W., Li, Y.P., He, Y., *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 763-770). A DA apresenta prevalência em torno de 1-2% aos 65 anos progredindo para 35% após os 85 anos. Neste sentido, o aumento da idade populacional sinaliza a perspectiva de elevação na  
25 incidência e prevalência da DA para os próximos anos (Tayeb, H. O.; Yang, H. D.; Price, B. H.; et al. *Pharmaco. & Therapeutics.* **2012**, 134, 8-25. – Minarini, A., Milelli, A., Tumiatti, V.; et al. *Neuropharm.* **2012**, 62, 997-1003).

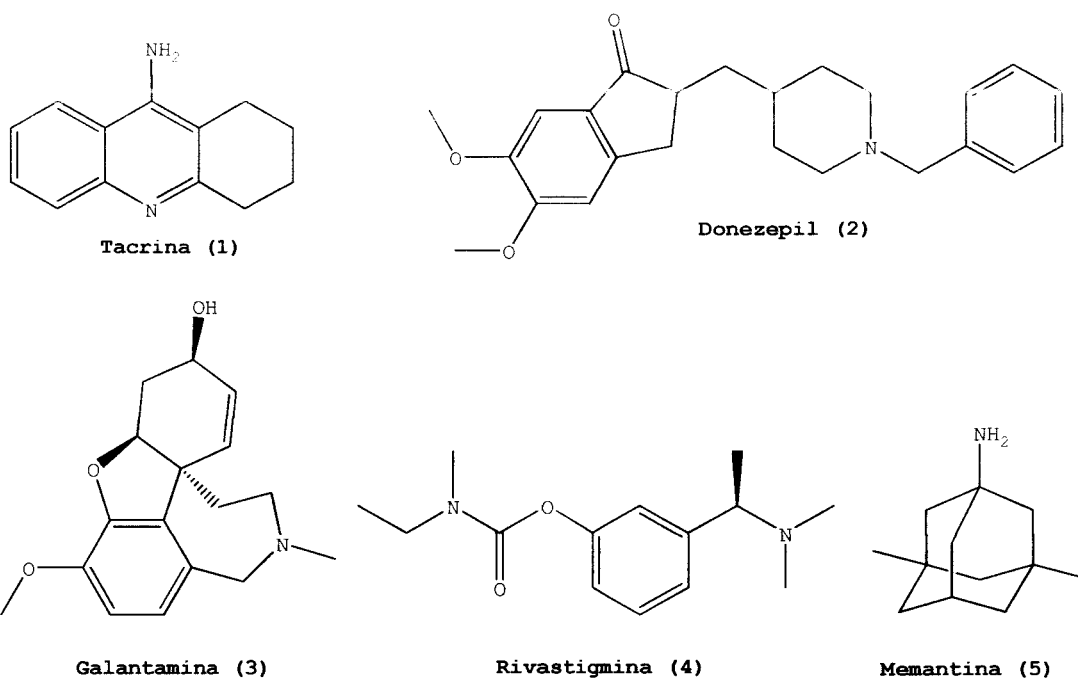
A existência de uma complexa cascata de eventos, todos envolvidos e interligados aos sintomas que induzem à evolução da doença, suporta a hipótese da DA como uma doença multifatorial (León, R., Garcia, A. G.; Marco-Contelles, J. *Med. Res. Rev.* **2011**, 33, 139-189). Qualquer que seja a causa iniciadora, a DA tem sido caracterizada, desde sua descoberta, pela presença de três principais *hallmarks*: (i) baixa difusão neuronal com comprometimento, sobretudo do sistema colinérgico, evidenciado principalmente pela diminuição nos níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh); (ii) hiperfosforilação da proteína tau com formação de depósitos intracelulares, identificados como emaranhados neurofibrilares intraneurais (NFTs); e (iii) depósitos extracelulares de agregados insolúveis do peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) com consequente desenvolvimento de placas senis. Estas particularidades têm sido reconhecidas como achados patognomônicos na DA, desempenhando papéis importantes na fisiopatologia da doença e sendo considerados cruciais em sua patogênese, fornecendo, portanto, fundamentação para formulação de teorias relativas à sua gênese e.g. hipótese colinérgica, hipótese amiloide e a hipótese da hiperfosforilação (Bolognesi, M. L.; Cavalli, A.; Melchiorre, C. *Neurotherapeutics*, **2009**, 6, 152-162 – Huang, L.; Shi, A.; He, F.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1244-1251).

A hipótese colinérgica é baseada na deficiência de ACh no sistema nervoso central. Esta deficiência é atribuída à degeneração de neurônios no núcleo basal de Meynert, levando à hipofunção colinérgica intimamente relacionada à disfunção cognitiva observada em pacientes com DA. Outras anormalidades relacionadas ao sistema colinérgico foram observadas em pacientes com DA de início precoce e.g. diminuição da atividade da colina acetiltransferase (ChAT), aumento da concentração da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), e diminuição nas concentrações de receptores nicotínicos de ACh (nAChRs).

A hipótese colinérgica, uma das mais antigas postuladas para a DA, foi amplamente explorada como estratégia clínica para o tratamento da doença, consolidando o desenvolvimento dos inibidores da enzima acetilcolinesterase (iAChE). Os iAChE  
5 melhoram a hipofunção da neurotransmissão colinérgica em regiões do cérebro pela inibição da atividade catalítica de degradação da acetilcolina exercida pela AChE, contribuindo para melhora cognitiva do paciente.

O primeiro fármaco iAChE aprovado para o tratamento da DA  
10 foi a tacrina (1) em 1993, posteriormente proscrito devido a seu efeito hepatotóxico. Tendo como pilar a hipótese colinérgica, três novos fármacos foram introduzidos na clínica como iAChE e.g. donepezil (Aricept®) (2), galantamina (Razadine®) (3) e rivastigmina (Exelon®) (4) (**Esquema 1**).  
15 Esses três iAChE compreendem as opções farmacoterapêuticas para o tratamento da DA em seus estágios leve e moderado. Entretanto, possuem alguns efeitos adversos associados e.g. efeitos periféricos, decorrentes de excessiva ativação dos sistemas colinérgicos, confusão, alucinações, alterações  
20 extremas ou súbitas de comportamento, náuseas ou dor estomacal. Em 2004 foi introduzido na clínica a memantina (5), primeiro fármaco aprovado para o tratamento da doença de Alzheimer que não apresenta atividade anticolinesterásica. A memantina é antagonista não competitivo de receptores NMDA  
25 (NMDAR), desenvolvida considerando o papel central do  $\text{Ca}^{2+}$  na patogênese da doença e exibe papel importante na proteção dos neurônios frente à excitotoxicidade exercida pela excessiva ativação dos receptores NMDA mediada pelo glutamato, sendo utilizada em estágios mais avançados da doença (Tayeb, H. O.;  
30 Yang, H. D.; Price, B. H., et al. *Pharmacol. & Therapeutics*. **2012**, 134, 8-25. – Minarini, A., Milelli, A., Tumietti, V., et al. *Neuropharm.* **2012**, 62, 997-1003). As duas linhas de tratamento existentes fornecem temporária e modesta melhora da função cognitiva por mecanismos anticolinérgicos e

antiglutamatérgicos, retardando os sintomas sem alterar a progressão natural da doença.



### Esquema 1

O reconhecimento da estrutura tridimensional da AChE tem sido essencial para o entendimento de sua atividade catalítica, assim como para o desenho de novos fármacos iAChE (Dvir, H, Silman, I, Harel, M, et al. *Chem. Biol. Interact.* **2010**, 187, 10-22). Estruturalmente, a AChE possui estreito e profundo gorge de cerca de 20 Å que se alarga em sua base, onde localiza-se o sítio ativo catalítico (SAC). Estudos cinéticos indicam que o sítio catalítico da AChE é composto por dois subsítios, esterásico e o sítio de interação da colina (sítio aromático), correspondendo respectivamente à atividade catalítica e à interação com o átomo de nitrogênio quaternário da acetilcolina. Em adição aos dois subsítios do centro catalítico, a AChE possui um sítio adicional de interação com compostos aminoquaternário, denominado sítio aniônico periférico (SAP) localizado a aproximadamente 14 Å do sítio de interação com a colina (Koellner, G.; Kryger, G.; Millard, C. B.; et al. *J. Mol. Biol.* **2000**, 296, 713-735).

O subsítio esterásico é formado pela tríade catalítica onde estão localizados os resíduos de aminoácido Ser200,

His440 e Glu327, que realizam a hidrólise da acetilcolina. Biologicamente, esta acil-hidrolase, responsável pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (ACh) presente na fenda sináptica, atua cessando a transmissão colinérgica local. Pacientes com DA apresentam diminuição dos níveis de ACh no SNC. Assim, esta estratégia, que consiste na restauração dos níveis de ACh por meio da inibição reversível da AChE, resulta no aumento da neurotransmissão em regiões onde as conexões sinápticas ainda estão intactas, melhorando a cognição dos pacientes (Ronco, C.; Sorin, G.; Nachon, F.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4523-4536). Neste contexto, AChE representa um alvo estabelecido ao desenvolvimento de fármacos para o tratamento da DA. Além dos inibidores já conhecidos na clínica como tacrina (1), donepezil (2), galantamina (3) e rivastigmina (4), outros compostos iAChE destacaram-se com esse perfil e.g. huperzina A, alcaloide de ocorrência natural extraído da *Huperzia serrata*; huprina X, e fisostigmina, alcaloide natural que levou ao desenvolvimento de 4.

Alguns compostos são capazes de interagir com o SAP da AChE por meio de interações do tipo *stacking* com o resíduo de aminoácido e.g. Trp286, sendo esta interação reforçada concomitantemente por interações entre os nitrogênios quaternário e outros resíduos de aminoácidos. Baseado na existência dos dois sítios de interação, o heterodímero propidium-tacrina foi sintetizado utilizando espaçador com comprimento apropriado para interagir com ambos os sítios, apresentando atividade inibitória dual sobre AChE (Bolognesi, M. L.; Cavalli, A.; Melchiorre, C. *Neurotherapeutics* **2009**, 6, 152-162). Nesse mesmo segmento, inibidores duais foram desenvolvidos por meio da hibridação molecular de ligantes conhecidos (Cheung, J.; Rudolph, M. J.; Burshteyn, F.; et al. *J Med. Chem.* **2012**, 55, 10282-10286 – Roman, A.; Badia, P.; Muñoz-Torrero, D.; et al. *Brain Res.* **2005**, 1061, 73-79).

Adicionalmente, pesquisas têm apontado a inibição da AChE como potencial alvo terapêutico na prevenção da deposição do peptídeo  $\beta$ A. Desta forma, evidências bioquímicas mostraram que a AChE acelera a deposição dos peptídeos  $\beta$ A, por meio de uma

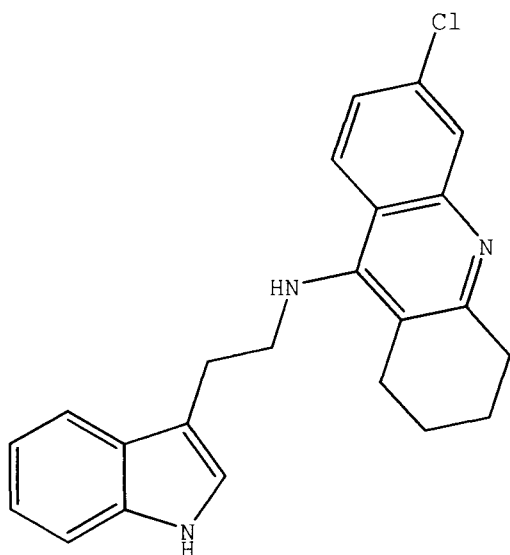
5 função não clássica, apresentando atividade pró-agregante. Este papel *chaperone* da AChE envolve a atividade não catalítica associada a interações com o sítio aniônico periférico (SAP) da enzima. Embora a relevância clínica deste

10 fenômeno na patogênese da DA tenha sido questionada, a inibição do SAP tem se constituído um alvo terapêutico importante. Ligantes com a capacidade de inibir tanto a atividade catalítica como o SAP da AChE seriam promissores fármacos para o tratamento da DA, exibindo simultaneamente

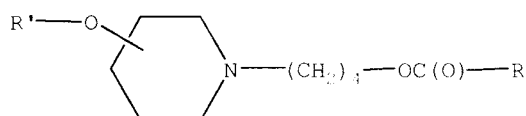
15 duas propriedades farmacológicas: re-estabelecimento da transmissão colinérgica e inibição da agregação  $\beta$ A, levando respectivamente à melhora cognitiva e retardo da progressão da doença.

A publicação internacional W00117529 revela uma série de derivados de tacrina ou bistracrina para o tratamento da

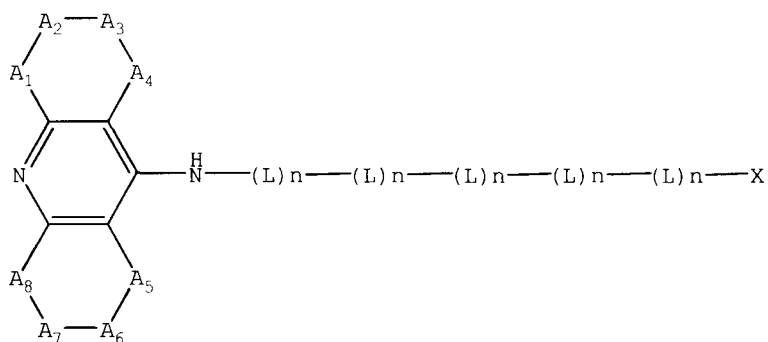
20 doença de Alzheimer, como por exemplo, 6-clorotacrina de **Fórmula 1**. O documento não sugere sítios de inibição, bem como não descreve dados de atividade.

**Fórmula 1**

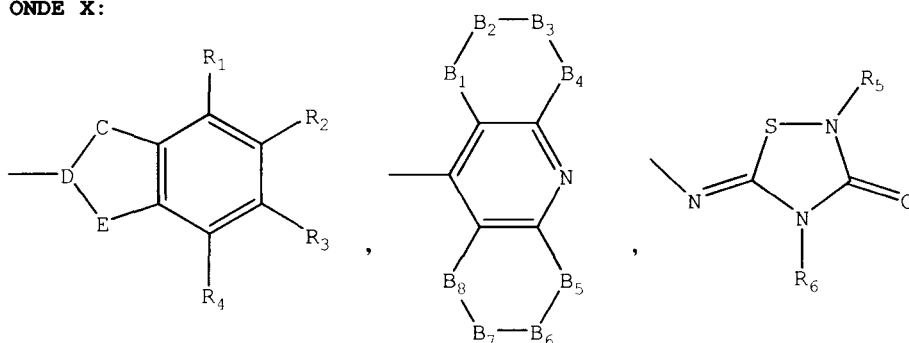
O documento de patente coreano KR20040053173 relaciona-se a compostos amínicos que possuem uma seletividade elevada para acetilcolinesterase, bem como inibição eficaz da agregação de  $\beta$ -amiloide (**Fórmula 2**).

**Fórmula 2**

- 5 A publicação internacional WO2004032929 descreve uma gama de derivados tacrina inibidores do sítio de ligação dual da acetilcolinesterase, tais derivados são úteis no tratamento da doença de Alzheimer (**Fórmula 3**).

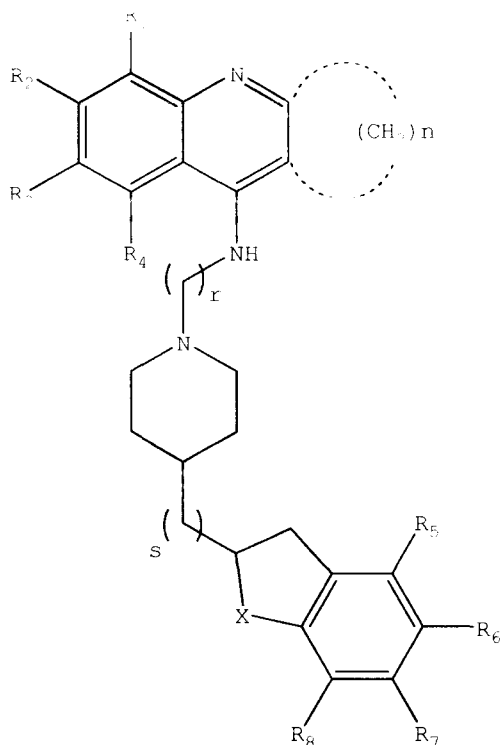
**Fórmula 3**

ONDE X:

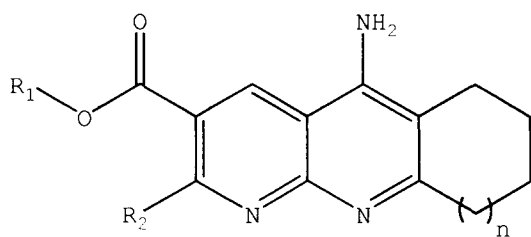


- 10 O documento de patente ES2288406 relata a obtenção de tetrahydroacridinas com significativa atividade anticolinesterásica. O documento também descreve a preparação de composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e seu uso para o tratamento da doença de Alzheimer (**Fórmula 4**).

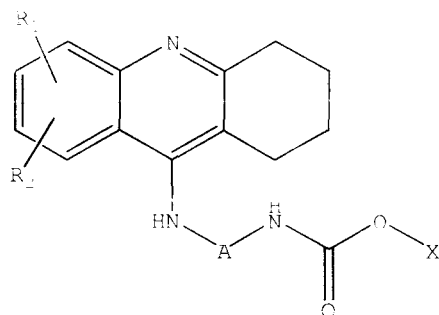


**Fórmula 4**

A publicação internacional W02011051527 descreve uma família de compostos com características estruturais derivadas de um sistema heterocíclico 1,8-naftiridina que possui propriedades farmacológicas potencialmente úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas, tais como a DA (Fórmula 5).

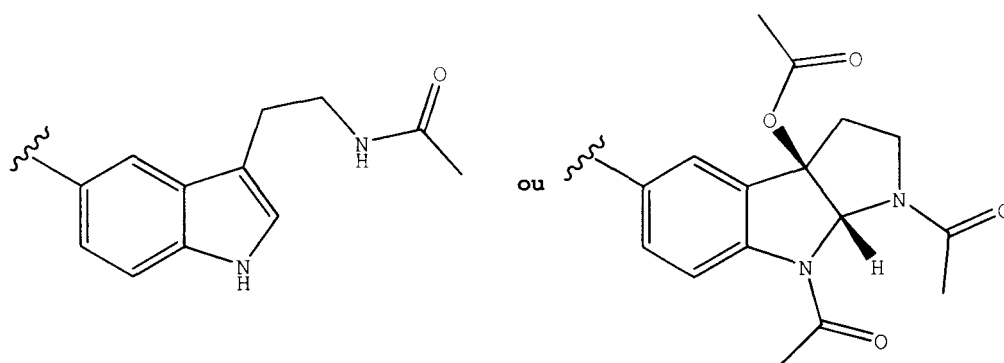
**Fórmula 5**

O pedido de patente polonês PL395113 proporciona os inibidores de colinesterase de estrutura híbrida apresentados pela Fórmula (6). Os compostos de Fórmula (6) apresentam além da atividade inibidora da colinesterase propriedades antioxidantes e são capazes de impedir a agregação de  $\beta$ A ( $\beta$ -amiloide), portanto, podem ser potenciais drogas neuroprotetoras.



onde X é:

Fórmula 6



Sob esta perspectiva, estudos do complexo donepezil-AChE evidenciaram que o donepezil (**2**) seria capaz de interagir em ambos os sítios, catalítico e SAP, tendo apresentado diminuição da agregação  $\beta$ A induzida pela AChE (22% inibição) (Niu, C.; Xu, Y.; Xu, Y., et al. *J. Phys. Chem. B.* **2005**, 109, 23730-23738). Desta forma, a publicação internacional WO2008091901 revela ligantes com características duais desenvolvidos a partir de inibidores conhecidos com o objetivo de obter uma entidade química com melhor perfil farmacológico, levando a uma nova geração de compostos homodímeros e heterodímeros. Um dos primeiros homodímeros relatados na literatura foi a bis(7)-tacrina, potente iAChE ( $IC_{50} = 0,4$  nM) com a capacidade de inibir a agregação de  $\beta$ A induzida pela AChE ( $IC_{50} = 41,7$   $\mu$ M) bem como diminuir a formação dos peptídeos  $\beta A_{42}$  (48% de redução em 3  $\mu$ M) e  $\beta A_{40}$  (37% de redução em 3  $\mu$ M), devido à sua capacidade de interagir com o SAP e o sítio catalítico da AChE, por meio do espaçador hidrofóbico de aproximadamente 7,6 Å. Em adição, a bis(7)-tacrina mostrou-se ainda inibidor da BACE-1 ( $IC_{50} = 7,5$   $\mu$ M). Buscando o perfil de inibição dual com base em estudos cristalográficos com

diferentes ligantes complexados à AChE, o derivado AP2238:14 foi desenhado por meio da combinação de subunidades importantes no reconhecimento molecular por cada sítio da enzima. Neste sentido o grupo benzilamino, direcionado à interação com o sítio catalítico da AChE, foi conectado a um núcleo cumarina, visando a interação com o SAP, utilizando o grupo fenileno como espaçador rígido. O híbrido apresentou boa atividade inibitória da AChE ( $IC_{50} = 44,5$  nM) e com ação antiagregante de  $\beta$ A mediada pela AChE (inibição de 35% a 100  $\mu$ M). Por sua vez, a hibridação molecular entre a tacrina e o donepezil originaram novo derivado ( $IC_{50} = 0,27$  nM iAChE;  $IC_{50} = 66,3$  nM iBuChE; inibição 46% da agregação  $\beta$ A induzida pela AChE).

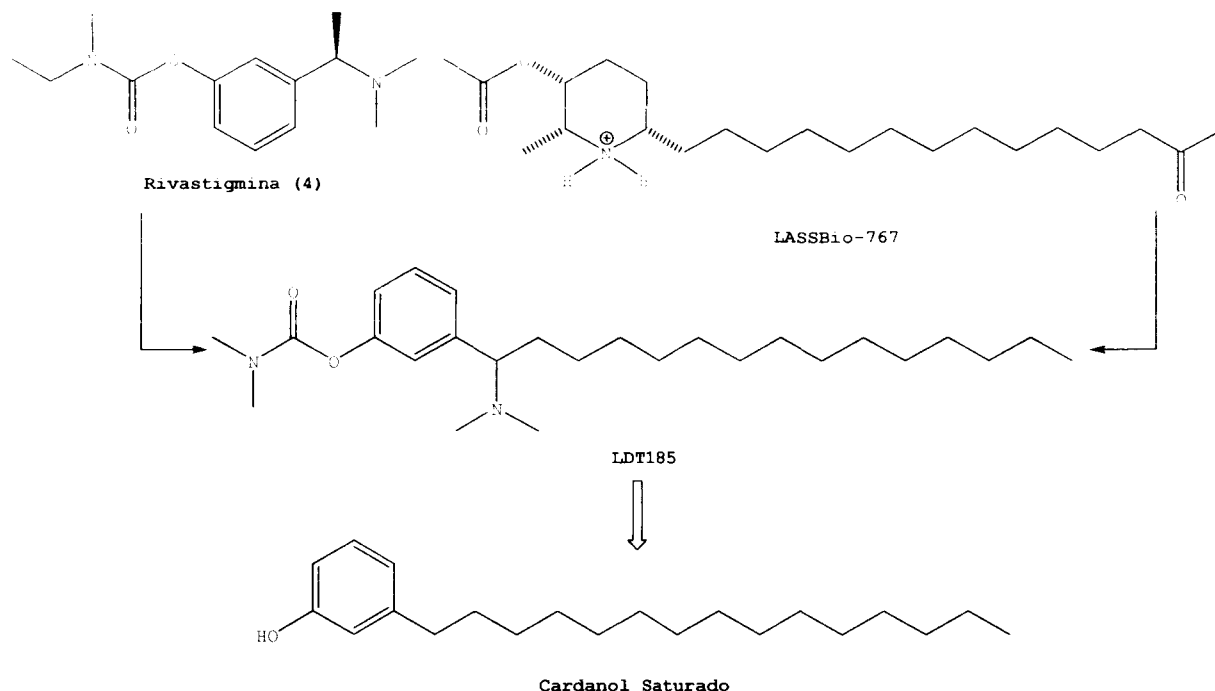
A presente invenção objetiva a obtenção de ligantes capazes de atuar sobre mais de um alvo terapêutico no tratamento da doença de Alzheimer. Desta forma, o planejamento de novos agentes tem concebido que o desenvolvimento de ligantes capazes de modificar simultaneamente as diferentes vias envolvidas na patologia resultaria em melhor perfil terapêutico, permitindo retardar a progressão da doença.

Neste cenário, metabólitos secundários produzidos por plantas são fontes importantes de substâncias biologicamente ativas que compõem significativo arsenal terapêutico de fármacos, seja de origem natural ou semissintética (Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S. *Quim. Nova.* **2009**, 32, 679-688). Neste contexto, um número significativo de moléculas iAChE foram obtidas por meio de estudos fitoquímicos e/ou a partir de modificações moleculares de compostos naturais e.g. galantamina, fisostigmina, huperzina A, AP2238:14 (cumarina). O alcaloide piperidínico (-)-espectalina reavaliado por Viegas e colaboradores em 2007 (Viegas, C Jr, Bolzani, V. S., Pimentel, S. B., et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4184-4190) constituiu um padrão ouro no desenvolvimento de iAChE devido sua similaridade estrutural ao substrato endógeno ACh, possibilitando por meio de modificações moleculares o desenho

e obtenção de novas entidades químicas inibidoras da AChE. A publicação internacional WO2006039767 descreve uma série homóloga dos derivados semissintéticos LASSBio-767 ( $IC_{50-AChE} = 7,32 \mu M$ ;  $IC_{50-BuChE} = 150,1 \mu M$ ;  $IS_{IC_{50-AChE}/IC_{50-BuChE}} = 21$ ;  $K_i = 6,1 \mu M$ ) e LASSBio-822 ( $IC_{50-AChE} = 15,1 \mu M$ ;  $IC_{50-BuChE} = 143,2 \mu M$ ;  $IS_{IC_{50-AChE}/IC_{50-BuChE}} = 9,5$ ;  $K_i = 7,5 \mu M$ ) que apresentaram potente perfil inibidor não-competitivo reversível da AChE com elevado padrão de seletividade sobre a BuChE.

Lipídeos fenólicos não-isoprenóides isolados a partir do líquido da castanha do caju (LCC) *Anacardium occidentale* têm sido explorados como arcabouço molecular para o desenho de novos candidatos inibidores da AChE (Stasiuk, M.; Kozubek, A. *Cell. Mol. Life Sci.* **2010**, 67, 841-860 – Stasiuk, M.; Bartosiewicz, D.; Kozubek, A. *Food Chem.* **2008**, 108, 996-1001). Estes metabólitos secundários compõem um grupo diversificado de moléculas e.g. cardóis, cardanóis, ácidos anarcádicos, metilcardóis, que apresentam grupo fenólico e cadeia alifática com 15 carbonos e diferentes graus de insaturação, permitindo diversos tipos de modificação molecular.

Recentemente, novos inibidores potenciais da AChE foram desenvolvidos a partir de modificações moleculares do cardanol, saturado planejados pela hibridação molecular entre a subunidade farmacofórica primária da rivastigmina (**4**) e a subunidade secundária da cadeia alquílica do LASSBio-767 (**Esquema 2**). Dentro da série homóloga, o derivado LDT185 ( $IC_{50} = 50,0 \mu M$ ) apresentou o melhor perfil inibitório (de Paula, A. A. N, Martins, J. B. L, Gargano, R. et al *Chemical Physics Letters* **2007**, 446, 304-308; de Paula A. A. N., Martins, J. B. L.; Santos, M. L. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3754-3759). Assim, esses lipídeos fenólicos constituem esqueletos moleculares interessantes na busca de novas entidades químicas úteis ao tratamento da DA.



### Esquema 2

Apesar das vantagens oferecidas pelos inibidores de acetilcolinesterase presentes no estado da técnica, eles apresentam diversas limitações. Por exemplo, esses compostos tipicamente apresentam núcleos tricíclicos, os quais podem estar relacionados à toxicidade e intercalação com bases nitrogenadas do DNA, além da presença de centros quirais relacionados a custos de sínteses ou resolução quiral.

Embora a literatura reúna a descrição de uma ampla variedade de inibidores de acetilcolinesterase, o presente invento provê núcleos aromáticos simples substituídos com grupos aceptores de ligação de hidrogênio, capazes de interagir com resíduos de aminoácidos complementares tanto no SAC quanto no SAP. Em adição, são dotados de cadeia lateral, a qual após clivagem oxidativa levam a um espaçador hidrofóbico capaz de interagir com resíduos de aminoácidos aromáticos ao longo do Gorge, ao mesmo tempo que possui distância adequada para prover interação com o SAP, como estabelecido em derivados homo e heterodiméricos. Uma outra característica industrial relevante desta matéria-prima renovável é seu baixo custo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê uma classe estruturalmente distinta de inibidores da AChE, com padrão molecular possuidor de subunidade farmacofórica para interagir com o sítio catalítico, espaçador hidrofóbico com comprimento ideal de 7,7 Å capaz de interagir com aminoácidos complementares através do Gorge da AChE, bem como subunidade farmacofórica secundária capaz de interagir com o SAP, a exemplo de homo- e heterodímeros, como típico inibidor dual.

Outro aspecto da invenção trata-se do processo de obtenção de derivados amínicos de lipídeos fenólicos do LCC, preferencialmente cardanol, cardol e ácido anacárdico e seus derivados semissintéticos. Mais particularmente, a obtenção de derivados amínicos do cardanol.

É objeto da presente invenção proporcionar composições farmacêuticas destinadas à inibição da AChE. Em um aspecto da presente invenção, composições farmacêuticas para esta finalidade podem ser obtidas a partir de derivados amínicos de lipídeos fenólicos do LCC, preferencialmente cardanol, cardol e ácido anacárdico e seus derivados semissintéticos, juntamente com seus respectivos sais, como cloridratos. Mais especificamente, as composições farmacêuticas compreendem um composto de **Fórmula (I)** ou um sal, pró-fármaco, solvato ou isômero farmacêuticamente aceitável desses, e um adjuvante e/ou um veículo farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas da presente invenção, por serem capazes de inibir a AChE, são úteis para o tratamento de patologias associadas à transmissão colinérgica como, por exemplo, doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, bem como àquelas associadas à demência com quadros de deficiência de memória.

Um adicional objeto da invenção é proporcionar processos de obtenção das composições farmacêuticas da presente invenção.

**DESCRIÇÃO SUCINTA DAS FIGURAS**

A invenção poderá ser mais bem compreendida com base nas **Figuras** de **1** a **12**, cuja descrição segue abaixo:

5 A **Figura 1** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores de CI50 do derivado **LDT140**;

A **Figura 2** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores de CI50 dos derivados **LDT143**, **LDT148**, **LDT151** e **LDT152**;

10 A **Figura 3** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores de CI50 do derivado **LDT149**;

A **Figura 4** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores  
15 de CI50 do derivado **LDT150**;

A **Figura 5** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores de CI50 do derivado **LDT145**;

20 A **Figura 6** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores de CI50 do derivado **LDT160**;

A **Figura 7** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores de CI50 do derivado **LDT161**;

25 A **Figura 8** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores de CI50 do derivado **LDT254**;

A **Figura 9** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores  
30 de CI50 do derivado **LDT255**;

A **Figura 10** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores de CI50 do derivado **LDT256**;

A **Figura 11** apresenta as curvas de inibição da

acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores de CI50 do derivado **LDT257**;

A **Figura 12** apresenta as curvas de inibição da acetilcolinesterase em duplicata, e seus respectivos valores  
5 de CI50 do derivado **LDT258**.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Tendo feito uma breve referência aos objetos da presente invenção, passaremos agora a descrevê-la em seus detalhes, usando, sempre que oportuno, as concretizações preferenciais  
10 da invenção.

Esta invenção tem como uma das características inovadoras a síntese de novos agentes inibidores da acetilcolinesterase correspondente à **Fórmula (I)**. Estas moléculas são derivadas do LCC e planejadas racionalmente como anticolinesterásicos.  
15 Estes novos derivados apresentam como principais características estruturais uma subunidade farmacofórica do novo padrão molecular representada por grupo amina protonável, previsto teoricamente para interagir com o resíduo Trp84 (subsítio hidrofóbico aromático) no sítio catalítico. A  
20 estratégia bioisostérica de anelação fornece análogos com restrição conformacional representados por aminas heterocíclicas com variação na presença de grupos ésteres (acetila) ou carbamatos (*N,N*-dimetilcarbamoíla) àquelas contendo grupos hidroxila, dotados de liberdade conformacional  
25 na interação com a AChE e comparação com a subunidade acridínica presente no homodímero da tacrina. Outra variação consiste na adição de grupos benzílicos às aminas, os quais poderão interagir com o resíduo Phe331 próximo ao Trp84, mimetizando as interações do donepezil.

30 A subunidade auxofórica estabelece o padrão molecular de acordo com as substituições na hidroxila fenólica dos derivados do LCC, capazes de interagir com os resíduos Trp279, Tyr70 e Tyr334 do sítio aniônico periférico (PAS) por meio de



interações aromático-aromático (*stacking*). A presença de aceptores de ligação de hidrogênio (oxigênios) possibilitam interações dipolo-dipolo (ligação de hidrogênio) com os mesmos resíduos doadores de ligação de hidrogênio.

5 O espaçador apresenta oito unidades metilênicas semelhante em comprimento (7,7 Å) e característica hidrofóbica aos encontrados no homodímero da tacrina (7,6 Å), com variação isostérica clássica entre o nitrogênio e o metileno na posição benzílica.

10 A utilização deste padrão estrutural para inibidores de acetilcolinesterase não foi relatada anteriormente, e, portanto, os compostos descritos nesta invenção e sua metodologia sintética representam uma inovação entre os agentes anticolinesterásicos.

15 Adicionalmente, os compostos da presente invenção conjugam, em uma única estrutura, subunidade farmacofórica secundária e espaçador hidrofóbico com 7,7 Å de comprimento, proporcionando relevante redução dos custos de síntese em relação às moléculas encontradas na literatura e em fase  
20 clínica.

Para melhor compreensão do presente invento algumas definições prévias são necessárias.

O termo "alquila" refere-se a substituinte de cadeia de hidrocarboneto normal ou ramificado consistindo em átomos de  
25 carbono e hidrogênio, não contendo insaturações, tendo de um a oito átomos de carbono, e que é ligado ao resto da molécula por uma ligação sigma, por exemplo, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, entre outros.

"Amina" refere-se a um grupo de fórmula  $-NH_2$ ,  $-NHR_1$ ,  $-NHR$ ,  
30  $NRR_1$  como definido acima.

"Arila" refere-se a substituinte fenila, fenilenila, naftila, antracila, acridinila. O substituinte arila pode ser opcionalmente alterado pela presença de um ou mais grupos tais como acila, alquila, hidróxi, alcóxi, fenila, halo, nitro,

ciano, sulfanila, alquilamino, dialquilamino, carbalcóxi, alquilcarbamoíla.

5 "Aralquila" refere-se a grupo arila ligado a grupo alquila como benzila, benzidrila, fenetila. O substituinte aralquila opcionalmente alterado pela presença de um ou mais grupos tais como acila, alquila, hidróxi, alcóxi, fenila, halo, nitro, ciano, sulfanila, alquilamino, dialquilamino, carbalcóxi, alquilcarbamoíla.

10 "Acila" refere-se a substituinte da fórmula  $-C(O)R_a$  ou  $-C(O)R_b$ , onde  $R_a$  é um substituinte alquila e  $R_b$  um substituinte arila, por exemplo, acetila, propionila, benzoila, entre outros.

15 "Cicloalquila" refere-se a substituinte monocíclico ou bicíclico de 3 a 10 membros de hidrocarbonetos, ou seja, consiste em átomos de carbono e hidrogênio.

"Alcoxila" refere-se a substituinte de fórmula  $-OR_a$ , onde  $R_a$  é um substituinte alquila como definido acima, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, entre outros.

20 "Halogênio" ou "Halo" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

"Heterociclila" refere-se a substituinte de 3 a 15 membros que consiste em átomos de carbono e de 1 a 5 heteroátomos como nitrogênio, oxigênio e enxofre, preferencialmente um anel de 4 a 8 membros com um ou mais heteroátomos, mais preferivelmente  
25 um anel de 5 ou 6 membros com um ou mais heteroátomos. Para os propósitos desta invenção, o heterocíclico pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, que pode incluir sistemas de anel fundidos; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no substituinte heterociclila podem ser  
30 opcionalmente oxidados; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternário; e o substituinte heterociclila pode ser parcial ou completamente saturado ou aromático. Exemplos incluem, mas não são limitados a eles, benzimidazola,

benzotriazola, turanila, imidazola, piperidinila, piperazinila, purinila, quinolinila, acridinila substituída ou não substituída.

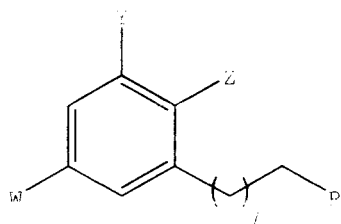
Os termos "sal", "pró-fármaco" ou "solvato" farmaceuticamente aceitável referem-se a qualquer sal, éster, solvato farmaceuticamente aceitáveis, ou qualquer outro composto que, é capaz de proporcionar um derivado com **Fórmula (I)**, bem como podem incluir enantiômeros de acordo com a presença de centros quirais ou outro isômero.

O termo "farmaceuticamente aceitável" é utilizado em referência a compostos, composições e/ou forma de administração que são compatíveis e apropriados para o emprego em contato com tecidos humanos e animais sem promover toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outra complicação, desta forma evidenciando uma boa razão benefício/risco.

O termo "composição farmacêutica" refere-se a qualquer composição que contenha pelo menos um dos compostos de **Fórmula (I)**, ou seus sais, pró-fármaco solvatos, e/ou isômeros farmaceuticamente aceitáveis.

A expressão "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a derivados dos compostos de **Fórmula I** nos quais há uma derivatização através da preparação de seus ácidos ou bases correspondentes. Dessa forma, exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, contudo não limitam-se, a sais minerais ou orgânicos de resíduos básicos de aminas, sais orgânicos ou alcalinos de resíduos ácidos como os ácidos carboxílicos.

Em uma de suas modalidades, a presente invenção compreende compostos que pertencem à classe dos derivados fenólicos do líquido da casca da castanha de caju e.g. ácidos anacárdicos, cardanóis, cardóis, metilcardóis, seus homólogos e isósteros de **Fórmula (I)**:



$Y = OR_1$ ,  $Z = CO_2R_1$ ,  $W = H$  : Ácido Anacárdico

$Y = OR_1$ ,  $Z = H$ ,  $W = H$  : Cardanol

$Y = OR_1$ ,  $Z = H$ ,  $W = OR_1$  : Cardol

$R_1 = H$ , Alquil, Aril,  $CH_2CO_2R_2$ ,  $(CH_2)_nR$  [ $n = 1, 2, 3$  e  $4$ ]

$R_2 = H$ , Alquil e Aril

### Fórmula I

onde

**Y** é **OH** ou **OR<sub>1</sub>**, **Z** é hidrogênio ou **CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>** e **W** é hidrogênio, **OH** ou **OR<sub>1</sub>**;

Quando **Y** for **OH** ou **OR<sub>1</sub>**, **Z** será hidrogênio ou **CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>** e **W** será  
5 hidrogênio;

Quando **W** for **OH** ou **OR<sub>1</sub>**, **Y** será **OH** ou **OR<sub>1</sub>** e **Z** será hidrogênio;

Quando **Z** for **CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>**, **Y** será **OH** ou **OR<sub>1</sub>** e **W** será hidrogênio;

**R<sub>1</sub>** é independentemente selecionado de hidrogênio, alquila  
10 substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, ésteres, sulfonatos ou carbamatos, ou  $O(CH_2)_nCO_2R$  [ $n = 1, 2, 3$  e  $4$ ] e  $(CH_2)_nR$  [ $n = 1, 2, 3$  e  $4$ ];

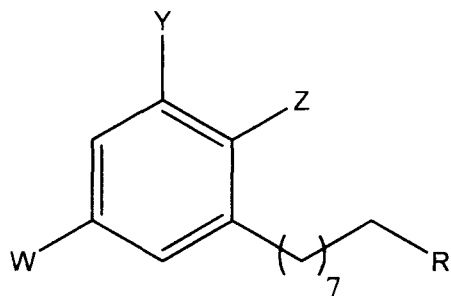
**R** é independentemente selecionado de uma amina ou  
15 poliamina alifática ou alicíclica ou heterocíclica ou um amino ou poliamino alifático ou alicíclico ou heterocíclico ou alquilamina substituída ou não substituída, alquilamino substituído ou não substituído, alquenilamina substituída ou não substituída, alquenilamino substituído ou não substituído,  
20 arilamina substituída ou não substituída, arilamino substituído ou não substituído, alquilarilamina substituída ou não substituída, alquilarilamino substituído ou não substituído, acridina substituída ou não substituída, tetrahydroacridina substituída ou não substituída,  
25 hidróxialquilamina substituída ou não substituída, hidróxialquilamino substituído ou não substituído, hidróxicicloalquilamina substituída ou não substituída,

hidróxicicloalquilamino substituído ou não substituído, halogênio ou éster sulfônico, **A**-fenila ou **A**-benzila;

**A** é independentemente selecionado de hidrogênio, orto-alquila, orto-cicloalquila, orto-alcoxila, orto-cicloalcoxila, orto-arilóxila, orto-alquilsulfona, orto-arilsulfona substituída ou não substituída, orto-alquilsulfóxidos, orto-arilsulfóxidos substituído ou não substituído, orto-alquilsulfonatos, orto-arilsulfonatos substituído ou não substituído, orto-sulfonamida substituída ou não substituída, orto-amino, orto-amido, orto-carboalcoxila, orto-carbotioalcoxila, orto-trihaloalcano, orto-ciano, orto-nitro, orto-acil, orto-acetil, orto-benzil substituído ou não substituído, orto-benzoil substituído ou não substituído, meta-alquila, meta-cicloalquila, meta-alcoxila, meta-cicloalcoxila, meta-ariloxila, meta-alquilsulfona, meta-arilsulfona substituída ou não substituída, meta-alquilsulfóxidos, meta-arilsulfóxidos, meta-alquilsulfonatos, meta-arilsulfonatos, meta-sulfonamida substituída ou não substituída, meta-amino, meta-amido, meta-haleto, meta-carboalcoxila, meta-carbotioalcoxila, meta-trihaloalcano, meta-ciano, meta-nitro, meta-acil, meta-acetil, meta-benzil substituído ou não substituído, meta-benzoil substituído ou não substituído, para-alquila, para-cicloalquila, para-alcoxila, para-cicloalcoxila, para-arilóxila, para-alquilsulfona, para-arilsulfona substituída ou não substituída, para-alquilsulfóxidos, para-arilsulfóxidos substituído ou não substituído, para-alquilsulfonatos, para-arilsulfonatos substituído ou não substituído, para-sulfonamida substituída ou não substituída, para-amino, para-amido, para-carboalcoxila, para-carbotioalcoxila, para-trihaloalcano, para-ciano, para-nitro, para-acil, para-acetil, para-benzil substituído ou não substituído, para-benzoil substituído ou não substituído;

e seus sais, solvatos e/ou isômeros farmacêuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção compreende compostos derivados dos cardanóis de **Fórmula (I)**:



**Fórmula (I)**

5 onde

**Y** é **OH** ou **OR<sub>1</sub>**, **Z** é hidrogênio e **W** é hidrogênio;

**R** é independentemente selecionado de uma amina ou poliamina alifática ou alicíclica ou heterocíclica ou um amino ou poliamino alifático ou alicíclico ou heterocíclico ou  
 10 alquilamina substituída ou não substituída, alquilamino substituído ou não substituído, alquenilamina substituída ou não substituída, alquenilamino substituído ou não substituído, arilamina substituída ou não substituída, arilamino substituído ou não substituído, alquilarilamina substituída ou  
 15 não substituída, alquilarilamino substituído ou não substituído, acridina substituída ou não substituída, tetrahydroacridina substituída ou não substituída, hidróxialquilamina substituída ou não substituída, hidróxialquilamino substituído ou não substituído,  
 20 hidróxicicloalquilamina substituída ou não substituída, hidróxicicloalquilamino substituído ou não substituído, halogênio ou éster sulfônico, **A**-fenila ou **A**-benzila;

**A** é independentemente selecionado de hidrogênio, orto-alquila, orto-cicloalquila, orto-alcoxila, orto-cicloalcoxila,  
 25 orto-arilóxila, orto-alkilsulfona, orto-arilsulfona substituída ou não substituída, orto-alkilsulfóxidos, orto-arilsulfóxidos substituído ou não substituído, orto-

alquilsulfonatos, *orto*-arilsulfonatos substituído ou não substituído, *orto*-sulfonamida substituída ou não substituída, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *orto*-acil, *orto*-acetil, *orto*-benzil substituído ou não substituído, *orto*-benzoil substituído ou não substituído, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-clicloalcoxila, *meta*-ariloxila, *meta*-alquilsulfona, *meta*-arilsulfona substituída ou não substituída, *meta*-alquilsulfóxidos, *meta*-arilsulfóxidos, *meta*-alquilsulfonatos, *meta*-arilsulfonatos, *meta*-sulfonamida substituída ou não substituída, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletto, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *meta*-acil, *meta*-acetil, *meta*-benzil substituído ou não substituído, *meta*-benzoil substituído ou não substituído, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-cicloalcoxila, *para*-arilóxila, *para*-alquilsulfona, *para*-arilsulfona substituída ou não substituída, *para*-alquilsulfóxidos, *para*-arilsulfóxidos substituído ou não substituído, *para*-alquilsulfonatos, *para*-arilsulfonatos substituído ou não substituído, *para*-sulfonamida substituída ou não substituída, *para*-amino, *para*-amido, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano, *para*-nitro, *para*-acil, *para*-acetil, *para*-benzil substituído ou não substituído, *para*-benzoil substituído ou não substituído;

e seus sais, solvatos e/ou isômeros farmacêuticamente aceitáveis.

Em outra modalidade, o presente invento proporciona a obtenção e a caracterização dos compostos de **Fórmula (I)** em bons a excelentes rendimentos químicos, empregando-se metodologias sintéticas aqui descritas. Estas metodologias de síntese caracterizam-se por apresentar poucas etapas, com elevados rendimentos e utilizando como ponto de partida

compostos comercialmente disponíveis, o que qualifica esta metodologia sintética para utilização industrial.

Os compostos da presente invenção foram planejados através de sínteses convergentes, utilizando reações clássicas como:

- 5       - O- e N-alquilação;
- O- e N-acetilação;
- O- e N-carbamoilação;
- Amidação;
- Sulfonoesterificação;
- 10      - Esterificação de FISCHER;
- Ozonólise;
- Oxidação;
- Redução;
- Halogenação.

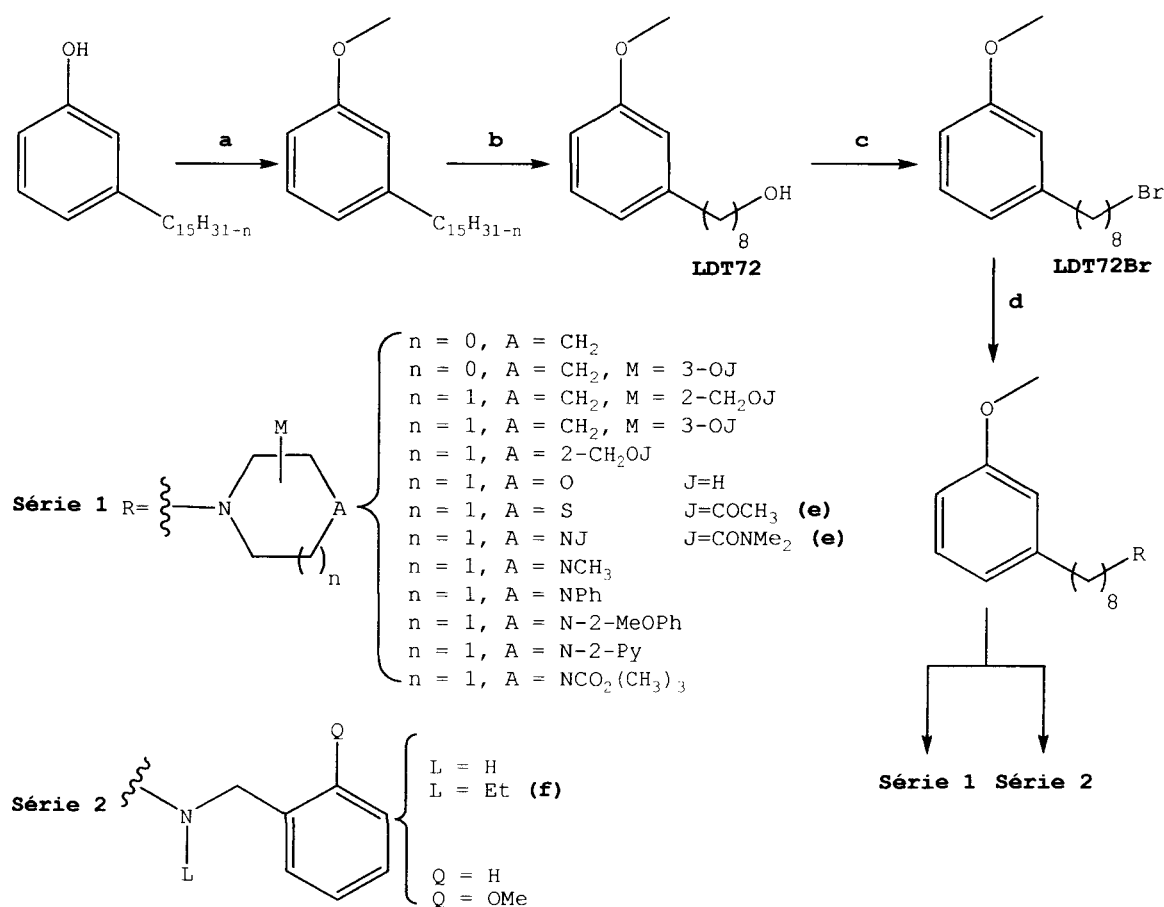
15       Mais especificamente, os compostos de **Fórmula (I)** da presente invenção podem ser preparados por um processo que compreende as etapas de:

- Esterificação ou eterificação das hidroxilas fenólicas dos derivados do LCC insaturados;
- 20      - Ozonólise;
- Redução com NaBH<sub>4</sub>;
- Esterificação de FISCHER;
- Conversão do álcool primário da cadeia lateral a brometo com tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina ou cloreto de alquil ou arilsulfonila;
- 25      - Aminação por substituição do brometo ou sulfonoéster primários.

Em uma forma de concretização preferida, a estratégia sintética convergente adotada para a obtenção dos derivados-  
30   alvo das séries **1** e **2** foi baseada na derivatização do cardanol (**Esquema 3**). Desta forma, as séries **1** e **2** foram idealizadas a partir da alquilação da hidroxila fenólica da mistura de cardanóis na forma de éter metílico por meio da reação com iodeto de metila, carbonato de potássio em acetona, seguida da  
35   reação de ozonólise em mistura de metanol e diclorometano



(1:1) com fluxo contínuo de ozônio e tratamento redutivo do  
 ozonídeo secundário com boridreto de sódio para fornecer o  
 álcool 8-(3-metóxfenil)octan-1-ol (**LDT72**). Posterior  
 conversão do grupo hidroxila ao bromoderivado pelo tratamento  
 5 com tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em acetonitrila  
 compreendeu a formação do intermediário-chave (**LDT72Br**) para  
 as reações de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ )  
 assistida sob radiação microondas na presença das respectivas  
 aminas e trietilamina em acetonitrila. Adicionalmente, os  
 10 compostos hidroxilados foram transformados em seus respectivos  
 acetatos e carbamatos por meio do tratamento com cloreto de  
 acetila ou cloreto de *N,N*-dimetilcarbamoíla em diclorometano  
 anidro, na presença de trietilamina.



Esquema 3

Os processos acima citados não limitam a invenção, servindo apenas de exemplo de um dos inúmeros modos de se realizar a invenção.

A título de exemplificação, neste relatório, descrevemos a síntese dos compostos:

8-(3-metóxifenil)octan-1-ol;

1-(8-bromooctil)-3-metóxibenzeno;

1-(2-Metóxifenil)-4-(8-(3-metóxifenil)octil)piperazina;

1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidina;

10 4-(8-(3-metóxifenil)octil)morfolina;

4-(8-(3-metóxifenil)octil)tiomorfolina;

1-(8-(3-metóxifenil)octil)-4-metilpiperazina;

1-(8-(3-metóxifenil)octil)-4-acetilpiperazina;

1-(8-(3-metóxifenil)octil)-4-fenilpiperazina;

15 1-(8-(3-metóxifenil)octil)pirrolidina;

*N*-(2-metóxibenzil)-8-(3-metóxifenil)octan-1-amina;

1-(8-(3-metóxifenil)octil)-4-(piridin-2-il)piperazina;

1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-4-ol;

1-(8-(3-metóxifenil)octil)-4-carbo-1,1-dimetiletóxi-piperazina;

20 1-(8-(3-metóxifenil)octil)pirrolidin-3-ol;

1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-3-ol;

1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-3-ol;

(1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-2-il)metanol;

Acetato de 1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-3-ila;

25 Acetato de 1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-4-ila;

Acetato 1-(8-(3-metóxifenil)octil)pirrolidin-3-ila;

Acetato de (1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-2-il)metila;

Dimetilcarbamato de 1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-3-ila;

Dimetilcarbamato de 1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-4-ila;

Dimetilcarbamato de 1-(8-(3-metóxifenil)octil)pirrolidin-3-ila;

Dimetilcarbamato de (1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-2-il)metila;

5 *N*-benzil-*N*-etil-8-(3-metóxifenil)octan-1-amina;

*N*-etil-*N*-(2-metóxibenzil)-8-(3-metóxifenil)octan-1-amina.

A avaliação colinesterásica dos derivados amínicos do LCC evidenciou a capacidade desses ligantes de atuarem sobre a inibição da acetilcolinesterase. Os compostos benzilamínicos  
10 apresentaram melhor perfil entre as séries de compostos associado à similaridade estrutural da subunidade farmacofórica com os derivados donepezil e memoquina. Os derivados carbamoilados e acetilados apresentaram bom perfil inibitório, tendo os carbamatos apresentados melhores valores  
15 de IC<sub>50</sub>, sugerindo atividade inibitória rivastigmina-like sobre a tríade catalítica (**Exemplo 6, Figuras 1 a 12**).

O presente invento relaciona-se, ainda, ao uso dos compostos compreendendo a **Fórmula (I)**. Neste contexto, os derivados amínicos do LCC, e seus sais, pró-fármacos, solvatos  
20 e/ou isômeros farmaceuticamente aceitáveis são úteis na preparação de composições farmacêuticas com atividade anticolinesterásica.

Em uma de suas modalidades preferidas, a presente invenção está relacionada à preparação de uma composição farmacêutica  
25 para tratamento de distúrbios cognitivos como a demência senil, demência vascular cerebral, enfraquecimento ameno da cognição, distúrbio de déficit de atenção, e/ou doença demencial neurodegenerativa com agregações de proteína aberrante como especialmente a doença ou condição de  
30 Alzheimer, ou da doença do priônio como a doença de Creutzfeld-Jacob ou doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, ou a doença ou condição de Parkinson, ou doença poliglutamina ou taupatas como a doença de Pick, demência frontotemporal,

paralisia supranuclear progressiva, ou esclerose lateral amiotrófica familiar ou amiloidose sistêmica ou condição.

Uma descrição detalhada dos métodos sintéticos desta invenção para alguns dos compostos reivindicados é relatada a seguir, incluindo-se os dados espectroscópicos relevantes à sua caracterização. Os exemplos seguintes ilustram, mas não limitam a presente invenção. É importante destacar que a presente invenção não se limita aos exemplos citados, podendo ser utilizada em todas as aplicações descritas ou em quaisquer outras variações equivalentes.

#### **EXEMPLOS:**

##### **EXEMPLO 1: Obtenção da mistura de cardanóis a partir do LCC Técnico**

A mistura de cardanóis insaturados ( $MM = 300,190 \text{ g mol}^{-1}$ ) foi purificada a partir do LCC técnico por meio de coluna cromatográfica em gel de sílica, eluída com mistura de hexanos, em rendimento de 60% em relação à massa total aplicada.

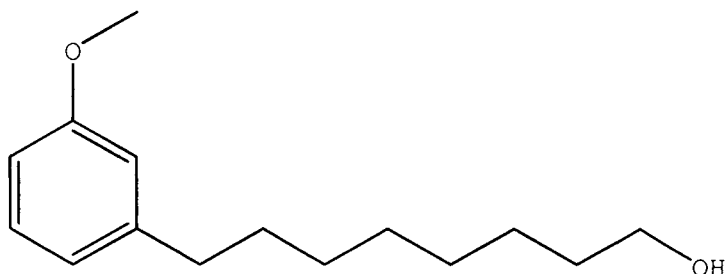
##### **EXEMPLO 2: Obtenção da mistura de 3-metoxicardanóis**

A um balão (125 mL) contendo 6,70 g (22,0020 mmol) da mistura de cardanóis foram adicionados acetona (30 mL) e 6,08 g de  $K_2CO_3$  (44,0039 mmol). A solução permaneceu sob agitação por 30 minutos à temperatura ambiente. Ao final deste tempo foram adicionados 5,47 mL de  $CH_3I$  (88,0079 mmol) e o sistema reacional foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. Após este tempo o solvente foi evaporado à pressão reduzida e a mistura resultante extraída com diclorometano (3 x 15 mL) e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (15 mL). Após secagem sobre sulfato de sódio anidro o solvente foi evaporado à pressão reduzida, e a mistura purificada por

cromatografia em coluna contendo gel de sílica, eluída com mistura de hexanos, fornecendo a mistura de cardanóis metilados em rendimento de 78%.

**EXEMPLO 3: Obtenção do derivado 8-(3-metóxfenil)octan-1-ol (LDT72)**

A um sistema para ozonólise contendo 1,00 g da mistura de cardanóis metilados (3,1612 mmol), foram adicionados diclorometano (20 mL) e metanol (20 mL). O sistema reacional foi resfriado em banho de acetona/gelo seco à temperatura de - 70 °C, sob agitação magnética e submetido a fluxo contínuo de ozônio (5 g/mL) por 60 segundos (3 x de 20 segundos). Ao final deste tempo, o excesso de O<sub>3</sub> foi tratado com fluxo de N<sub>2</sub>. Após o término da reação, acompanhado por ccd, foram adicionados em pequenas porções, 1,12 g de NaBH<sub>4</sub> (33,1612 mmol) sob banho de gelo, e a mistura permaneceu por 2 horas sob agitação vigorosa à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionada solução de HCl 10% (50 mL). A mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (15 mL). Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi rotoevaporado à pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com diclorometano, fornecendo o derivado **LDT72**.



**LDT72**

Líquido amarelo claro

Rendimento (80%)

R<sub>f</sub> = 0,4 (DCM)

Fórmula Molecular =

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

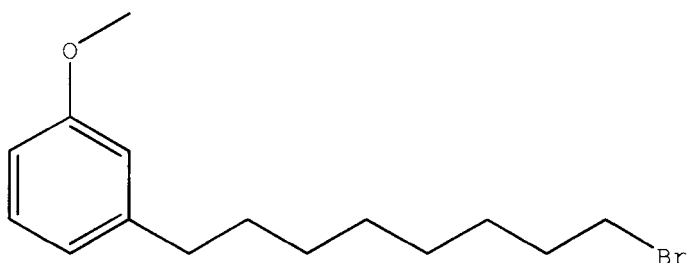
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>:** 3368 ( $\nu_{\text{OH}}$ ); 2929 ( $\nu_{\text{asCH}_2}$ ); 1602-1465 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1260 ( $\nu_{\text{as ArC-O-CH}_3}$ ), 1051 ( $\nu_{\text{s C-O}}$ ); 776 e 695 ( $\nu_{\text{Ar-1,3-Di}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,33 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,54-1,58 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,60-1,63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 2,59 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 3,64 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 3,81 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,72-6,79 (m, 3H, Ar-H4', H5', H6'); 7,18-7,21 (m, 1H, Ar-H2').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  25,9 ( $\text{CH}_2$ , C3); 29,4-29,5-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4, C5 e C6); 31,5 ( $\text{CH}_2$ , C7); 32,9 ( $\text{CH}_2$ , C2); 36,2 ( $\text{CH}_2$ , C8); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 63,2 ( $\text{CH}_2$ , C1); 110,9 (Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,1 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-C); 159,7 (Ar-1'-CO).

**EXEMPLO 4: Obtenção do derivado 1-(8-Bromooctil)-3-metóxi-benzeno (LDT72Br)**

A um balão de 125 mL foram adicionados 1,00 g do derivado LDT72 (4,2341 mmol), acetonitrila anidra (5 mL), 1,11 g de trifenilfosfina (4,2341 mmol) e 1,40 g de tetrabrometo de carbono (4,2341 mmol), cuidadosamente em pequenas porções, sob banho de gelo. O sistema reacional foi mantido sob agitação vigorosa à temperatura ambiente e protegido da luz *overnight*. Após esse tempo o solvente foi rotoevaporado à pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com mistura de hexanos, fornecendo o bromointermediário.



**LDT72Br**

Líquido incolor

Rendimento (80%)

$R_f = 0,8$  (DCM)

Fórmula Molecular =

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{OBr}$

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2917 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1610-1582 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ), 1291 (vas  $\text{ArC}-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1062 (vs C-O); 767 e 688 ( $\nu\text{Ar}-1,3\text{-Di}$ ); 608 ( $\nu \text{Br}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,32-1,42 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,56-1,63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,79-1,89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 2,57 (t,  $J =$

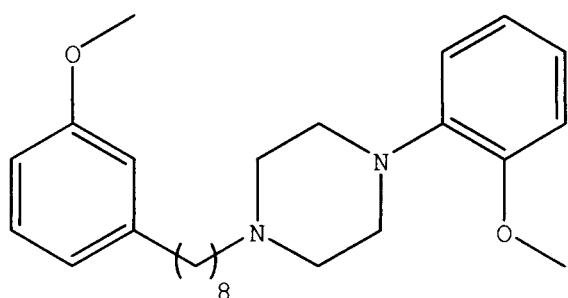
6 Hz, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C8); 3,40 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C1); 3,79 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,71-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5', H6'); 7,20 (dd,  $J = 9$  Hz, 1H, Ar-H2').

5 RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28,2 ( $\underline{\text{CH}}$ , C3); 28,7-29,1-29,3 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C4, C5 e C6); 31,3 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C7); 32,8 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C2); 34,1 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C1); 36,0 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C8); 55,1 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 110,8 (Ar-6'- $\underline{\text{CH}}$ ); 114,2 (Ar-2'- $\underline{\text{CH}}$ ); 120,8 (Ar-4'- $\underline{\text{CH}}$ ); 129,2 (Ar-5'- $\underline{\text{CH}}$ ); 144,5 (Ar-3'- $\underline{\text{C}}$ ); 159,5 (Ar-1'- $\underline{\text{CO}}$ ).

#### 10 **EXEMPLO 5: Obtenção dos derivados-alvo sob radiação micro-ondas: Procedimento geral**

A um tubo reator foram adicionados 0,20 g do bromoderivado (0,6963 mmol), a amina correspondente (2 eq), acetonitrila anidra (1 mL) e trietilamina (2 eq). A mistura foi submetida à radiação microondas durante 2 minutos (2 x 1,0 minuto) à  
15 potência 50%. A mistura foi transferida para coluna cromatográfica com gel de sílica, eluída com mistura clorofórmio/etanol em diferentes proporções fornecendo os derivados correspondentes.

#### 20 **EXEMPLO 5.1: 1-(2-Metóxfenil)-4-(8-(3-metóxfenil)octil)piperazina (LDT7)**



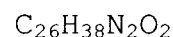
#### **LDT7**

Líquido amarelo

Rendimento (89%)

$R_f = 0,25$  (DCM)

Fórmula Molecular =



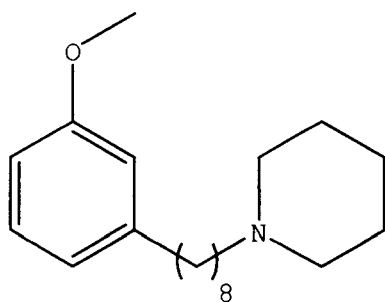
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2926 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1620-1582-1514-1488 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ), 1262 (vas  $\text{ArC}-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1046 ( $\nu\text{s C}-\text{O}$ ); 763 ( $\nu$  Ar-1,3-Di).

25 **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,26-1,32 (m, 8H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C3-C6); 1,52-1,61 (m, 4H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C2 e C7); 2,39 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C1); 2,58 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C8); 2,60-2,71 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );

3,05-3,17 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,80 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 3,87 (s, 3H,  $\text{Ar}'\text{OCH}_3$ ); 6,72-6,79 (m, 3H,  $\text{Ar-H4}'$ ,  $\text{H5}'$  e  $\text{H6}'$ ); 6,85-6,87 (m, 1H,  $\text{Ar}'\text{-H6}''$ ); 6,94-6,97 (m, 2H,  $\text{Ar}'\text{-H3}''$  e  $\text{H5}''$ ); 7,17-7,22 (m, 1H,  $\text{Ar-H2}'$ ); 7,24-7,30 (m, 1H,  $\text{Ar}'\text{-H4}''$ ).

- 5 **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  26,8 ( $\text{CH}_2$ , C2); 27,5 ( $\text{CH}_2$ , C3); 29,0-29,1-29,4 ( $\text{CH}_2$ , C4, C5 e C6); 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C7); 35,9 ( $\text{CH}_2$ , C8); 50,5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 53,4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 54,9 ( $\text{Ar}'\text{OCH}_3$ ); 55,2 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 58,8 ( $\text{Ar}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{N}$ ); 110,6 ( $\text{Ar-6}'\text{-CH}$ ); 110,9 ( $\text{Ar}'\text{-5}''\text{-CH}$ ); 114,0 ( $\text{Ar-2}'\text{-CH}$ ); 118,1 ( $\text{Ar}'\text{-6}''\text{-CH}$ ); 120,7 ( $\text{Ar-4}'\text{-CH}$ ); 120,9 ( $\text{Ar}'\text{-3}''\text{-CH}$ ); 122,7 ( $\text{Ar}'\text{-4}''\text{-CH}$ ); 129,0 ( $\text{Ar-5}'\text{-CH}$ ); 141,2 ( $\text{Ar}'\text{-1}''\text{-CN}$ ); 144,4 ( $\text{Ar-3}'\text{-CC}$ ); 152,1 ( $\text{Ar}'\text{-2}''\text{-CO}$ ); 159,4 ( $\text{Ar-1}'\text{-CO}$ ).

#### **EXEMPLO 5.2: 1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidina (LDT140)**



#### **LDT140**

Líquido marrom

Rendimento (78%)

$R_f = 0,25$  (DCM)

Fórmula Molecular =  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}$

- 15 **IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2937 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1609-1582-1484-1450 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ), 1258 (vas  $\text{ArC-O-CH}_3$ ), 1050 (vs  $\text{C-O}$ ); 796-704 ( $\nu$   $\text{Ar-1,3-Di}$ ).

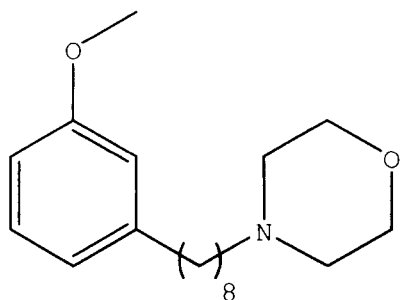
- 20 **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,29 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,40-1,50 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,56-1,62 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ , C2, C7 e  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,28 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,33-2,45 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,56 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 3,79 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,71-6,78 (m, 3H,  $\text{Ar-H4}'$ ,  $\text{H5}'$  e  $\text{H6}'$ ); 7,21 (dd,  $J^d = 9$  Hz, 1H,  $\text{Ar-H2}'$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  24,3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 25,7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 26,6 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,6 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,2-29,3-29,4 ( $\text{CH}_2$ , C4-6); 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C7); 35,9 ( $\text{CH}_2$ , C8); 54,5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 55,0 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 59,5



( $\underline{\text{CH}}_2$ , C1); 110,6 (Ar-6'- $\underline{\text{CH}}$ ); 114,1 (Ar-2'- $\underline{\text{CH}}$ ); 120,7 (Ar-4'- $\underline{\text{CH}}$ ); 129,1 (Ar-5'- $\underline{\text{CH}}$ ); 144,4 (Ar-3'- $\underline{\text{CC}}$ ); 159,4 (Ar-1'- $\underline{\text{CO}}$ ).

**EXEMPLO 5.3: 4-(8-(3-metóxifenil)octil)morfolina (LDT141)**



**LDT141**

Líquido marrom

Rendimento (87%)

R<sub>f</sub> = 0,25

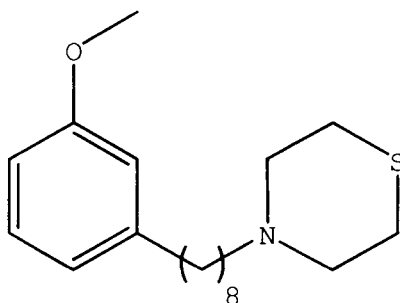
Fórmula Molecular = C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>:** 2923 (vas CH<sub>2</sub>); 1601-1488 (v C=C); 1258 (vas  
5 ArC-O-CH<sub>3</sub>), 1040 (vs C-O); 787 e 696 (v Ar-1,3-Di).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,18-1,37 (m, 8H,  $\underline{\text{CH}}_2$ , C3-6); 1,44-  
1,47 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2$ , C2); 1,57-1,61 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2$ , C7); 2,30 (t,  $J$  =  
6 Hz, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2$ , C1); 2,33-2,47 (m, 4H, N $\underline{\text{CH}}_2$ CH<sub>2</sub>O); 2,56 (t,  $J$  = 6  
Hz, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2$ , C8); 3,70-3,73 (m, 4H, NCH<sub>2</sub> $\underline{\text{CH}}_2$ O); 3,79 (s, 3H,  
10 ArOCH<sub>3</sub>); 6,70-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,20 (dd,  $J^d$  = 9  
Hz, 1H, Ar-H2').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  26,4 ( $\underline{\text{CH}}_2$ , C3); 27,4 ( $\underline{\text{CH}}_2$ , C2); 29,2  
( $\underline{\text{CH}}_2$ , C4); 29,4 ( $\underline{\text{CH}}_2$ , C5 e 6); 31,3 ( $\underline{\text{CH}}_2$ , C7); 35,9 ( $\underline{\text{CH}}_2$ , C8);  
53,7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 55,0 (ArOCH<sub>3</sub>); 59,1 ( $\underline{\text{CH}}_2$ , C1); 66,9 (NCH<sub>2</sub> $\underline{\text{CH}}_2$ O);  
15 110,6 (Ar-6'- $\underline{\text{CH}}$ ); 114,1 (Ar-2'- $\underline{\text{CH}}$ ); 120,7 (Ar-4'- $\underline{\text{CH}}$ ); 129,1  
(Ar-5'- $\underline{\text{CH}}$ ); 144,4 (Ar-3'- $\underline{\text{CC}}$ ); 159,4 (Ar-1'- $\underline{\text{CO}}$ ).

**EXEMPLO 5.4: 4-(8-(3-metóxifenil)octil)tiomorfolina (LDT142)**



**LDT142**

Líquido marrom

Rendimento (97%)

R<sub>f</sub> = 0,26

Fórmula Molecular =

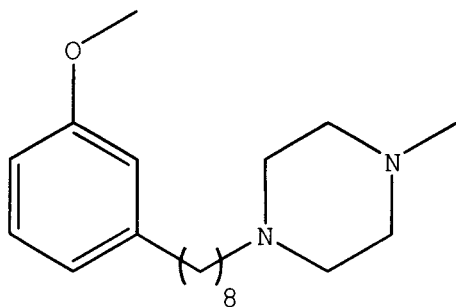
C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NOS

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2923 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1601-1488-1451 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ), 1288 (vas  $\text{ArC}-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1163 (vas  $\text{C}-\text{N}$ ), 1040 (vs  $\text{C}-\text{O}$ ); 787-697 ( $\nu$   $\text{Ar}-1,3\text{-Di}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,28-1,30 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-6); 1,44-1,47 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,56-1,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 2,32 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,56-2,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,60-2,69 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ); 3,11 (t,  $J = 6$ , 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ); 3,78 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,70-6,77 (m, 3H,  $\text{Ar}-\text{H}4'$ ,  $\text{H}5'$  e  $\text{H}6'$ ); 7,20 (dd,  $J^d = 9$  Hz, 1H,  $\text{Ar}-\text{H}2'$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  26,3 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,4 ( $\text{CH}_2$ , C2); 27,9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ); 28,1-29,1-29,4 ( $\text{CH}_2$ , C4-6); 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C7); 35,9 ( $\text{CH}_2$ , C8); 54,9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ); 55,0 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 59,4 ( $\text{CH}_2$ , C1); 110,6 ( $\text{Ar}-6'-\text{CH}$ ); 114,1 ( $\text{Ar}-2'-\text{CH}$ ); 120,7 ( $\text{Ar}-4'-\text{CH}$ ); 129,1 ( $\text{Ar}-5'-\text{CH}$ ); 144,4 ( $\text{Ar}-3'-\text{CC}$ ); 159,4 ( $\text{Ar}-1'-\text{CO}$ ).

**EXEMPLO 5.5: 1-(8-(3-metóxifenil)octil)-4-metilpiperazina (LDT143)**



**LDT143**

Líquido marrom

Rendimento (81%)

$R_f = 0,3$  ( $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$  5%)

Fórmula Molecular =  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2929 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1601-1583-1486-1466 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ), 1259 (vas  $\text{ArC}-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1151 (vas  $\text{C}-\text{N}$ ), 1066 (vs  $\text{C}-\text{O}$ ); 786-695 ( $\nu$   $\text{Ar}-1,3\text{-Di}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,29 (sl, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-6); 1,45-1,47 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,56-1,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 2,28 (s, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ); 2,29-2,34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,47-2,49 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,52-2,59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8 e 8H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,78 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,69-6,77 (m, 3H,  $\text{Ar}-\text{H}4'$ ,  $\text{H}5'$  e  $\text{H}6'$ ), 7,15-7,27 (m, 1H,  $\text{Ar}-\text{H}2'$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,0 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,8 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,5-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-6); 31,5 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,2 ( $\text{CH}_2$ , C8); 46,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ), 53,3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 59,9 ( $\text{CH}_2$ , C1); 110,1 ( $\text{Ar-6' -CH}$ ); 114,4 ( $\text{Ar-2' -CH}$ ); 121,0 ( $\text{Ar-4' -CH}$ ); 129,3 ( $\text{Ar-5' -CH}$ ); 144,7 ( $\text{Ar-3' -CC}$ ); 159,7 ( $\text{Ar-1' -CO}$ ).

**EXEMPLO 5.6: 1-(8-(3-metóxfenil)octil)-4-acetilpiperazina (LDT145)**

**LDT145**

Sólido laranja

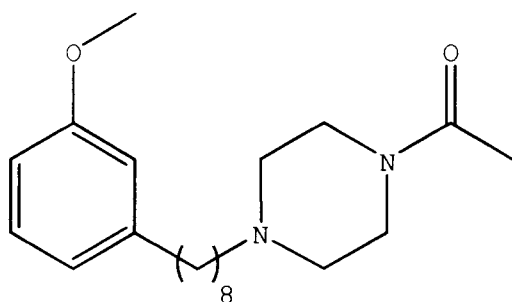
Rendimento (95%)

p.f. 37-38 °C

R<sub>f</sub> = 0,26 (DCM)

Fórmula Molecular =

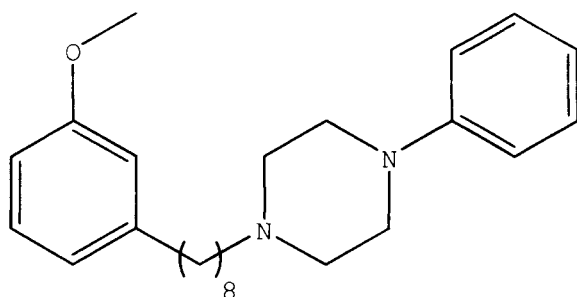
$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$



IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2927 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1648 ( $\nu$   $\text{C=O}$ ); 1583-1489 ( $\nu$   $\text{C=C}$ ); 1259 (vas  $\text{ArC-O-CH}_3$ ), 1151 (vas  $\text{C-N}$ ); 1037 ( $\nu$   $\text{C-O}$ ); 770 e 695 ( $\nu$   $\text{Ar-1,3-Di}$ ).

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,18-1,36 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,40-1,53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,56-1,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 2,07 (s, 3H,  $\text{NCOCH}_3$ ); 2,32 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,38-3,40 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,55 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 3,43-3,47 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,78 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,69-6,76 (m, 3H,  $\text{Ar-H4'}$ ,  $\text{H5'}$  e  $\text{H6'}$ ); 7,20 (dd,  $J^4 = 9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{Ar-H2'}$ ).

20 RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21,2 ( $\text{NCOCH}_3$ ); 26,6 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,3 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,3-29,60 ( $\text{CH}_2$ , C4-6); 31,2 ( $\text{CH}_2$ , C7); 35,9 ( $\text{CH}_2$ , C8); 41,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 46,1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 52,6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 53,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,0 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 58,5 ( $\text{CH}_2$ , C1); 110,6 ( $\text{Ar-6' -CH}$ ); 114,0 ( $\text{Ar-2' -CH}$ ); 120,7 ( $\text{Ar-4' -CH}$ ); 129,0 ( $\text{Ar-5' -CH}$ ); 144,5 ( $\text{Ar-3' -CC}$ ); 159,4 ( $\text{Ar-1' -CO}$ ); 168,9 ( $\text{NCOCH}_3$ ).

**EXEMPLO 5.7: 1-(8-(3-metóxifenil)octil)-4-fenilpiperazina (LDT147)****LDT147**

Sólido branco

Rendimento (92%)

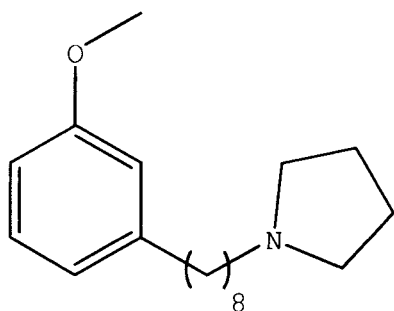
p.f. 34-35 °C

R<sub>f</sub> = 0,33 (DCM)Fórmula Molecular = C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>:** 2927 (vas CH<sub>2</sub>); 1600-1583-1489 (v C=C); 1259 (vas ArC-O-CH<sub>3</sub>), 1037 (vs C-O); 770 e 695 (v Ar-1,3-Di).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,24-1,41 (m, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6); 146-  
 5 1,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C2); 1,59-1,64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C7); 2,39 (t, J =  
 6, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 2,52-2,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,58-2,65 (m, 4H,  
 NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,22 (t, J = 6, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,80 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>);  
 6,72-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 6,68-6,96 (m, 3H, Ar'-  
 H2'', H4'' e H6''); 7,17-7,30 (m, 3H, Ar-H2' e Ar'-H3'' e  
 10 H5'').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  26,7 (CH<sub>2</sub>, C3); 27,4 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,0-  
 29,1-29,4 (CH<sub>2</sub>, C4-6), 31,2 (CH<sub>2</sub>, C7); 35,9 (CH<sub>2</sub>, C8); 48,9  
 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 53,2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 55,0 (ArOCH<sub>3</sub>); 58,7 (CH<sub>2</sub>, C1); 110,6  
 (Ar-6'-CH); 114,1 (Ar-2'-CH); 115,9 (Ar'-2'' e 6''-CH); 119,5  
 15 (Ar'-4''-CH); 120,7 (Ar-4'-CH); 128,9 (Ar-5'-CH); 129,0 (Ar'-  
 3''-CH e 5''-CH); 144,4 (Ar-3'-CC); 151,2 (Ar'-1''-CN); 159,4  
 (Ar-1'-CO).

**EXEMPLO 5.8: 1-(8-(3-metóxifenil)octil)pirrolidina (LDT148)****LDT148**

Líquido marrom

Rendimento (83%)

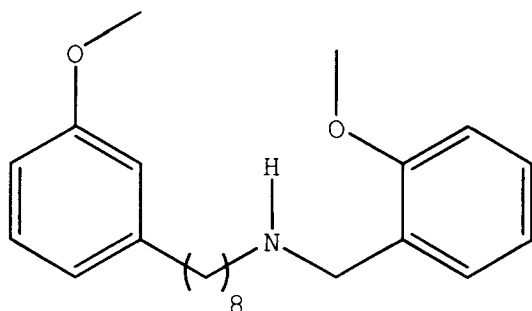
R<sub>f</sub> = 0,35 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)Fórmula Molecular = C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2923 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1610-1578-1486 ( $\nu$  C=C); 1256 (vas ArC-O- $\text{CH}_3$ ), 1149 (vas C-N); 1046 ( $\nu$  C-O); 779 e 695 ( $\nu$  Ar-1,3-Di).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,15-1,32 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-6); 1,54-1,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,62-1,77 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 1,85-2,04 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 2,54 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,75 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,79-3,02 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,77 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,70-6,75 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'), 7,19 (dd,  $J^d = 9$  Hz, 1H, Ar-H2').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  23,3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 26,9 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,1 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,1-29,3 ( $\text{CH}_2$ , C4-6); 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C7); 35,9 (Ar $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{N}$ ); 53,8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 55,1 (ArO $\text{CH}_3$ ), 56,0 ( $\text{CH}_2$ , C1); 110,7 (Ar-6'- $\text{CH}$ ); 114,1 (Ar-2'- $\text{CH}$ ); 120,8 (Ar-4'- $\text{CH}$ ); 129,1 (Ar-5'- $\text{CH}$ ); 144,4 (Ar-3'- $\text{CC}$ ); 159,5 (Ar-1'- $\text{CO}$ ).

**EXEMPLO 5.9: N-(2-metóxi benzil)-8-(3-metóxi fenil) octan-1-amina (LDT167)**



**LDT167**

Líquido marrom

Rendimento (90%)

$R_f = 0,4$  (DCM)

Fórmula Molecular =  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_2$

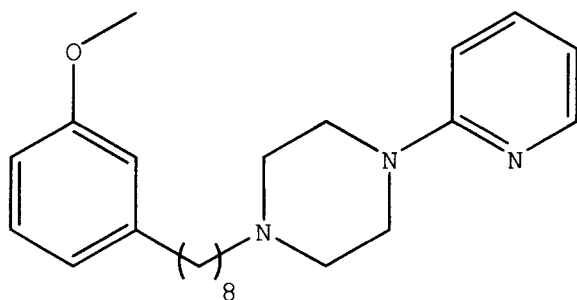
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2918 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1604-1584-1493 ( $\nu$  C=C); 1250 (vas ArC-O- $\text{CH}_3$ ), 1151 (vas C-N); 1049 ( $\nu$  C-O); 771 e 692 ( $\nu$  Ar-1,3-Di); 752 ( $\nu$  Ar-Mono).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,20 (sl, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,57-1,60 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C2 e  $\text{CH}_2$ , C7); 2,55-2,65 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C8 e  $\text{CH}_2$ , C1); 3,47 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}'$ ); 3,80 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 3,85 (s, 3H,  $\text{Ar}'\text{OCH}_3$ ); 6,72-6,86 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 6,89-6,95 (m,

2H, Ar'-H3'' e H5''), 7,15-7,28 (m, 3H, Ar-H2', Ar'-H6'' e Ar'-H4'').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  27,4 ( $\text{CH}_2$ , C3); 29,3 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,5-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,5 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,2 ( $\text{CH}_2$ , C8); 48,7 ( $\text{CH}_2$ , C1); 48,8 ( $\text{NCH}_2\text{Ar}'$ ); 55,2 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 55,4 ( $\text{Ar}'\text{OCH}_3$ ); 110,4 ( $\text{Ar}'$ -3''-CH); 111,2 ( $\text{Ar}$ -6'-CH); 114,3 ( $\text{Ar}$ -2'-CH); 120,6 ( $\text{Ar}'$ -5''-CH); 121,0 ( $\text{Ar}$ -4'-CH); 126,6 ( $\text{Ar}'$ -1''-CC); 128,9 ( $\text{Ar}'$ -6''-CH); 129,3 ( $\text{Ar}$ -5'-CH); 130,4 ( $\text{Ar}'$ -4''-CH); 144,7 ( $\text{Ar}$ -3'-CC); 157,8 ( $\text{Ar}'$ -2''-CO); 159,7 ( $\text{Ar}$ -1'-CO).

10 **EXEMPLO 5.10: 1-(8-(3-metóxi-fenil)octil)-4-(piridin-2-il)piperazina (LDT168)**



**LDT168**

Líquido marrom

Rendimento (73%)

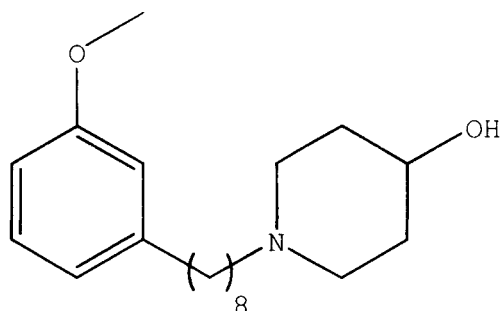
R<sub>f</sub> = 0,4 (DCM)

Fórmula Molecular =  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2918 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1610-1581-1486 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ), 1281 (vas  $\text{ArC}-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1036 ( $\nu\text{s C}-\text{O}$ ); 775 e 675 ( $\nu$  Ar-1,3-Di).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,32-1,33 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 154-163 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C2 e C7); 2,37-2,42 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,55-2,60 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ , C8 e  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,57 (t, 6 Hz, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,80 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,60-6,65 (m, 2H, Ar'-H4'' e H6''); 6,71-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2'); 7,44-7,50 (m, 1H, Ar'-H5''); 8,18-8,20 (m, 1H, Ar'-H3'').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  26,9 ( $\text{CH}_2$ , C2); 27,7 ( $\text{CH}_2$ , C3); 29,4-29,6-29,7 ( $\text{CH}_2$ , C4, C5 e C6); 31,5 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,2 ( $\text{CH}_2$ , C8); 45,3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 53,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 59,0 ( $\text{CH}_2$ , C1); 107,2 ( $\text{Ar}$ -4''-CH); 111,0 ( $\text{Ar}$ -6'-CH); 113,5 ( $\text{Ar}'$ -6''-CH); 114,4 ( $\text{Ar}$ -2'-CH); 121,0 ( $\text{Ar}$ -4'-CH); 129,3 ( $\text{Ar}$ -5'-CH); 137,3 ( $\text{Ar}'$ -5''-CH); 144,7 ( $\text{Ar}$ -3'-CC); 148,1 ( $\text{Ar}'$ -1''-CN); 159,7 ( $\text{Ar}$ -3''-CO); 159,8 ( $\text{Ar}$ -1'-CO).

**EXEMPLO 5.11: 1-(8-(3-metóxfenil)octil)piperidin-4-ol (LDT241)****LDT241**

Sólido bege

Rendimento (90%)

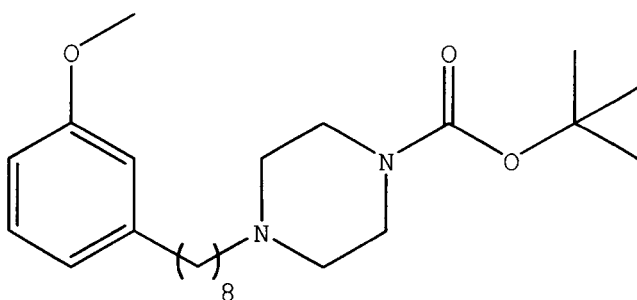
p.f. = 36-37 °C

R<sub>f</sub> = 0,30 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)Fórmula Molecular = C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>:** 3369 (v OH); 2928 (vas CH<sub>2</sub>); 1601-1458 (vC=C), 1260 (vas ArC-O-CH<sub>3</sub>), 1151 (vas C-N), 1041 (vs C-O); 782 e 696 (v Ar-1,3-Di).

5 **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,18-1,33- (m, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6); 1,48-1,56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, C2 e C7); 1,88-1,93 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH); 2,07-2,18 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH); 2,31 (t, J = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 2,57 (t, J = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C8), 2,77-2,81 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH); 3,60-3,75 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH); 3,79 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 6,71-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,21-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

15 **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  26,9 (CH<sub>2</sub>, C3); 27,6 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,2-29,4 (CH<sub>2</sub>, C4-6); 31,4 (CH<sub>2</sub>, C7); 34,2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH); 36,0 (CH<sub>2</sub>, C8); 51,1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH); 55,1 (ArOCH<sub>3</sub>); 58,7 (CH<sub>2</sub>, C1); 67,7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH); 110,7 (Ar-6'-CH); 114,1 (Ar-2'-CH); 120,8 (Ar-4'-CH); 129,1 (Ar-5'-CH); 144,5 (Ar-3'-CC); 159,5 (Ar-1'-CO).

**EXEMPLO 5.12: 1-(8-(3-metóxfenil)octil)-4-carbo-1,1-dimetiletóxipiperazina (LDT242)****LDT242**

Líquido marrom

Rendimento (89%)

R<sub>f</sub> = 0,30 (DCM)

Fórmula Molecular =

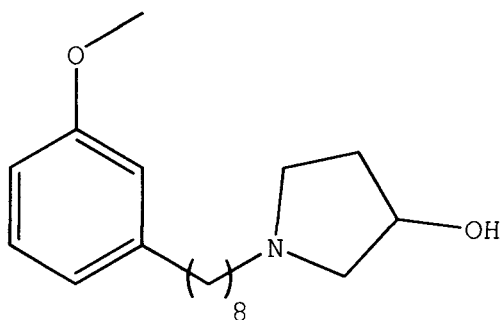
C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2927 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1695 ( $\nu$   $\text{C}=\text{O}$ ); 1610-1583-1487 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ); 1258 (vas  $\text{ArC}-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1151 (vas  $\text{C}-\text{N}$ ), 1047 ( $\nu\text{s}$   $\text{C}-\text{O}$ ); 774 e 598 ( $\nu$   $\text{Ar}-1,3\text{-Di}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,29 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,45 (s, 9H,  $\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 149-161 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C2 e C7); 2,33-2,38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,42 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,56 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 3,47 (t,  $J = 6$ , 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,79 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,71-6,77 (m, 3H,  $\text{Ar}-\text{H}4'$ ,  $\text{H}5'$  e  $\text{H}6'$ ); 7,16-7,26 (m, 1H,  $\text{Ar}-\text{H}2'$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  26,4 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,4 ( $\text{CH}_2$ , C2); 28,4 ( $\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 29,2-29,4 ( $\text{CH}_2$ , C4-6); 31,4 ( $\text{CH}_2$ , C7); 35,9 ( $\text{CH}_2$ , C8); 52,9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,1 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 58,7 ( $\text{CH}_2$ , C1); 79,7 ( $\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 110,7 ( $\text{Ar}-6'-\text{CH}$ ); 114,1 ( $\text{Ar}-2'-\text{CH}$ ); 120,8 ( $\text{Ar}-4'-\text{CH}$ ); 129,1 ( $\text{Ar}-5'-\text{CH}$ ); 144,5 ( $\text{Ar}-3'-\text{CC}$ ); 154,6 ( $\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 159,5 ( $\text{Ar}-1'-\text{CO}$ ).

15 **EXEMPLO 5.13: 1-(8-(3-metóxifenil)octil)pirrolidin-3-ol (LDT254)**



**LDT254**

Sólido marrom

Rendimento (92%)

p.f. = 37-38 °C

$R_f = 0,4$  ( $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$  5%)

Fórmula Molecular =  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_2$

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 3328 ( $\nu$   $\text{OH}$ ); 2923 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1609-1578-1438 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ), 1256 (vas  $\text{ArC}-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1149 (vas  $\text{C}-\text{N}$ ), 1046 ( $\nu\text{s}$   $\text{C}-\text{O}$ ); 778 e 694 ( $\nu$   $\text{Ar}-1,3\text{-Di}$ ).

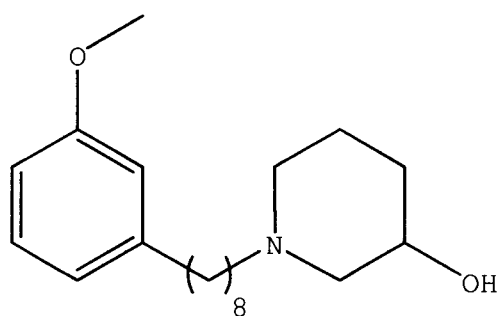
**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,28 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 1,79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 2,10-2,18 [m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 2,24-2,31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,54 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 3,04-3,11 [m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 3,42-3,52 [m,



2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 3,77 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 4,59-4,65 [m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 6,70-6,75 (m, 3H,  $\text{Ar-H4'}$ ,  $\text{H5'}$  e  $\text{H6'}$ ); 7,20 (m, 1H,  $\text{Ar-H2'}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  25,8 ( $\text{CH}_2$ , C3); 26,7 ( $\text{CH}_2$ , C2); 28,9-29,2 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C7); 33,6 [ $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 35,9 ( $\text{CH}_2$ , C8); 55,1 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 52,8 [ $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 56,6 ( $\text{CH}_2$ , C1); 61,5 [ $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 69,3 [ $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 110,8 ( $\text{Ar-6'-CH}$ ); 114,1 ( $\text{Ar-2'-CH}$ ); 120,8 ( $\text{Ar-4'-CH}$ ); 129,2 ( $\text{Ar-5'-CH}$ ); 144,4 ( $\text{Ar-3'-CC}$ ); 159,5 ( $\text{Ar-1'-CO}$ ).

#### 10 **EXEMPLO 5.14: 1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-3-ol (LDT255)**



#### **LDT255**

Líquido marrom

Rendimento (93%)

$R_f = 0,3$  ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5%)

Fórmula Molecular =  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2$

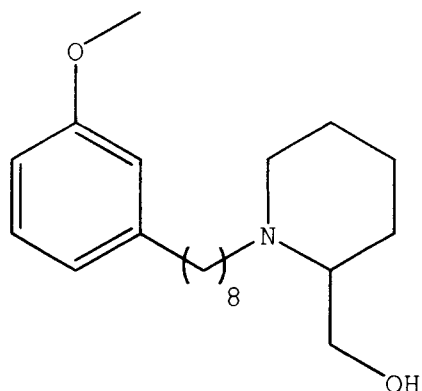
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 3368 ( $\nu$  OH); 2921 ( $\nu$   $\text{CH}_2$ ); 1609-1578-1441 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ), 1259 ( $\nu$   $\text{ArC-O-CH}_3$ ), 1149 ( $\nu$   $\text{C-N}$ ), 1038 ( $\nu$   $\text{C-O}$ ); 782 e 695 ( $\nu$   $\text{Ar-1,3-Di}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,29-1,30 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,53-1,59 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C2 e C7); 1,60-1,70 [m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 1,85-1,87 [m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 2,42-2,45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,48-2,51 [m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 2,57 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,65 [sl, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 3,51-3,65 [m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 3,79 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 3,91-3,98 [m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 6,71-6,77 (m, 3H,  $\text{Ar-H4'}$ ,  $\text{H5'}$  e  $\text{H6'}$ ), 7,16-7,27 (m, 1H,  $\text{Ar-H2'}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21,5 [ $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 26,3 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,5 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,5 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,5 ( $\text{CH}_2$ , C7); 31,7 [ $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ]; 36,1 ( $\text{CH}_2$ , C8); 53,6 [ $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ];

55,3 (ArOCH<sub>3</sub>); 58,6 (CH<sub>2</sub>, C1); 60,1 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]; 65,8 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]; 111,0 (Ar-6'-CH); 114,3 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 159,7 (Ar-1'-CO).

5 **EXEMPLO 5.15: (1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-2-il)methanol (LDT256)**



**LDT256**

Líquido amarelo

Rendimento (77%)

R<sub>f</sub> = 0,30 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)

Fórmula Molecular = C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>

**IV (KBr) v<sub>máx</sub> cm<sup>-1</sup>:** 3351 (v OH); 2930 (vas CH<sub>2</sub>); 1601-1458 (vC=C), 1260 (vas ArC-O-CH<sub>3</sub>), 1151 (vas C-N), 1045 (vs C-O); 783 e 697 (v Ar-1,3-Di).

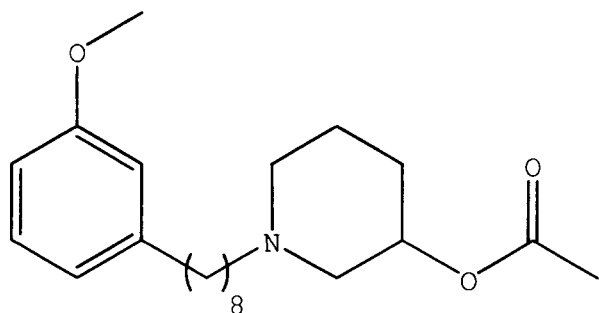
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,44-1,47 (m, 10H, CH<sub>2</sub>, C3-C6 e NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1,50-1,57 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, C2 e NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1,59-1,72 (m, 6H, C7 e NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 2,35-2,44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 2,57 (t, J = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,69-2,79 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 2,96-3,01 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 3,47 (dd, J = 9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH); 3,75 (dd, J = 6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH); 3,80 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 6,71-6,79 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 23,5 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 24,3 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 26,6 (CH<sub>2</sub>, C3); 27,4 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 27,6 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,4-29,6 (CH<sub>2</sub>, C4-C6); 31,5 (CH<sub>2</sub>, C7); 36,1 (CH<sub>2</sub>, C8); 50,9 (CH<sub>2</sub>, C1); 53,3 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 55,3 (ArOCH<sub>3</sub>); 60,9 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 62,3 (CH<sub>2</sub>OH); 111,0 (Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 159,8 (Ar-1'-CO).

**EXEMPLO 5.16: Síntese dos derivados acetilados LDT149, LDT151, LDT153 e LDT257**

A um balão (25 mL) contendo 0,20 g do derivado hidroxilado correspondente (**LDT255**, **LDT241**, **LDT254** e **LDT256**), trietilamina (2 eq) e diclorometano (5 mL), foi adicionado sob banho de gelo em sistema fechado cloreto de acetila (1,2 eq). O sistema reacional foi mantido sob agitação constante à temperatura ambiente por 24 horas. Após este tempo, a mistura foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio 5% (5 mL) e extraída com diclorometano (2 x 15 mL), as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (10 mL), seca com sulfato de sódio anidro e rotoevaporada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com diferentes misturas de clorofórmio e etanol, fornecendo os derivados alvo **LDT149**, **LDT151**, **LDT153** e **LDT257** respectivamente.

**EXEMPLO 5.16.1: Acetato de 1-(8-(3-metóxfenil)octil)piperidin-3-ila (**LDT149**)**



**LDT149**

Líquido marrom

Rendimento (85%)

$R_f = 0,4$  ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5 %)

Fórmula Molecular =  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3$

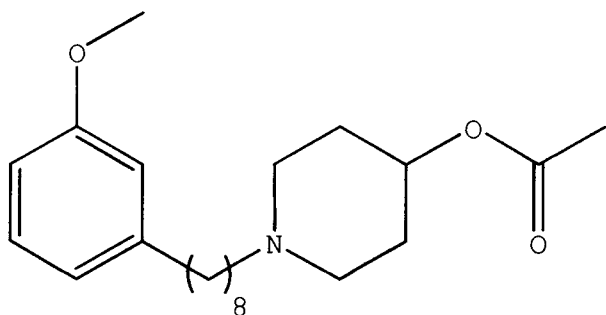
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2930 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1740 ( $\nu$  C=O); 1601-1457 ( $\nu$  C=C); 1237 (vas ArC-O-CH<sub>3</sub>), 1152 (vas C-N); 1043 ( $\nu$ s C-O); 783 e 697 ( $\nu$  Ar-1,3-Di).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,28-1,31 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,44-1,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,59-1,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 1,77-1,79 [m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$ ]; 1,83-1,86 [m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$ ]; 2,05 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ); 2,22-2,29 [m,

2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$ ]; 2,32-2,36 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,57 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,73-2,75 [m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$ ]; 3,79 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4,85-4,90 [m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$ ]; 6,71-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21,5 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 26,7 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,7 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,5-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6), 31,5 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,2 ( $\text{CH}_2$ , C8); 53,6 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 57,0 [ $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$ ]; ( $\text{CH}_2$ , C1); 58,9 [ $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$ ]; 69,7 [ $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$ ]; 110,9 (Ar-6'-CH); 114,3 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 159,7 (Ar-1'-CO); 170,7 ( $\text{OCOCH}_3$ ).

**EXEMPLO 5.16.2: Acetato de 1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-4-ila (LDT151)**



**LDT151**

Líquido marrom

Rendimento (85%)

$R_f = 0,4$  ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5%)

Fórmula Molecular =  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3$

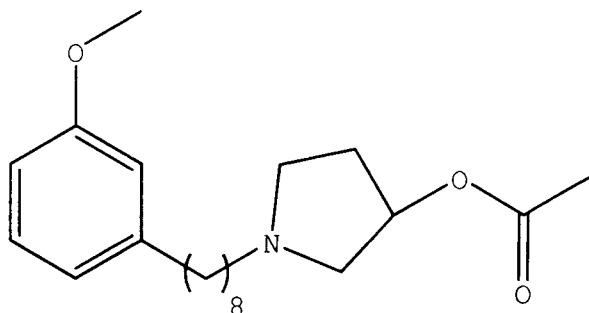
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2927 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1747 (v C=O); 1601-1458 (v C=C); 1250 (vas ArC-O-CH<sub>3</sub>), 1152 (vas C-N); 1039 (vs C-O); 779 e 69 (v Ar-1,3-Di).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,20-1,35 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,54-1,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 1,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,98-2,07 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 2,05 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ); 2,38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,53 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,80-2,86 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 2,90-3,15 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 3,76 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 4,92-5,05 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 6,69-6,74 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'), 7,19 (m, 1H, Ar-H2').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21,1 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 26,8 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,5 ( $\text{CH}_2$ , C2); 28,9-29,0 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 29,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 31,2 ( $\text{CH}_2$ , C7); 35,9 ( $\text{CH}_2$ , C8); 48,8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 55,1 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 57,5 ( $\text{CH}_2$ ,

C1); 85,1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 110,8 (Ar-6'-CH); 114,1 (Ar-2'-CH); 120,8 (Ar-4'-CH); 129,1 (Ar-5'-CH); 144,4 (Ar-3'-CC); 159,5 (Ar-1'-CO); 169,9 (OCOCH<sub>3</sub>).

**EXEMPLO 5.16.3: Acetato 1-(8-(3-metóxifenil)octil)pirrolidin-3-ila (LDT153)**



**LDT153**

Líquido marrom

Rendimento (94%)

R<sub>f</sub> = 0,37 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)

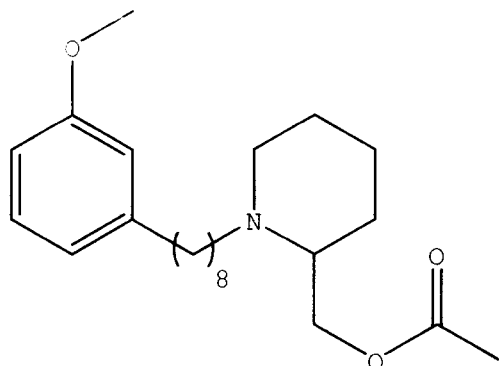
Fórmula Molecular = C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>

**IV (KBr) v<sub>máx</sub> cm<sup>-1</sup>:** 2929 (vas CH<sub>2</sub>); 1741 (v C=O); 1602-1458 (v C=C); 1258 (vas ArC-O-CH<sub>3</sub>), 1152 (vas C-N); 1043 (vs C-O); 782 e 697 (v Ar-1,3-Di).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,22-1,35 (m, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6); 1,48-1,62 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, C2 e C7); 2,04 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 2,22-2,29 [m 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>]; 2,36-2,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 2,55 (t, J = 6, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,68-2,75 [m 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>]; 2,80-2,87 [m 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>]; 3,79 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 5,15-5,19 [m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>]; 6,70-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'), 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 21,4 (OCOCH<sub>3</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>, C3); 28,6 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,4-29,5-29,6 (CH<sub>2</sub>, C4-C6); 31,5 (CH<sub>2</sub>, C7); 31,9 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>]; 36,2 (CH<sub>2</sub>, C8); 53,0 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>]; 55,3 (ArOCH<sub>3</sub>); 56,6 (CH<sub>2</sub>, C1); 60,2 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>]; 74,2 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>]; 111,0 (Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 159,8 (Ar-1'-CO); 171,1 (OCOCH<sub>3</sub>).

**EXEMPLO 5.16.4:** Acetato de (1-(8-(3-metóxfenil)octil)piperidin-2-il)metila (LDT257)



**LDT257**

Líquido amarelo

Rendimento (71%)

R<sub>f</sub> = 0,5 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)

Fórmula Molecular = C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>

**IV (KBr) v<sub>máx</sub> cm<sup>-1</sup>:** 2929 (vas CH<sub>2</sub>); 1701 (v C=O); 1601-1489-1457 (v C=C); 1261 (vas ArC-O-CH<sub>3</sub>), 1189 (vas C-N); 1043 (vs C-O); 769 e 697 (v Ar-1,3-Di).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,23-1,34 (m, 10H, CH<sub>2</sub>, C3-C6 e NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1,47-1,49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, C2); 1,59-1,60 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1,69-1,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C7); 2,26 (s, 3H, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 2,26-2,31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 2,57 (t, J = 6, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,65-2,71 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 2,87-2,90 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 3,79 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 4,09-4,13 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 4,19-4,22 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 670-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

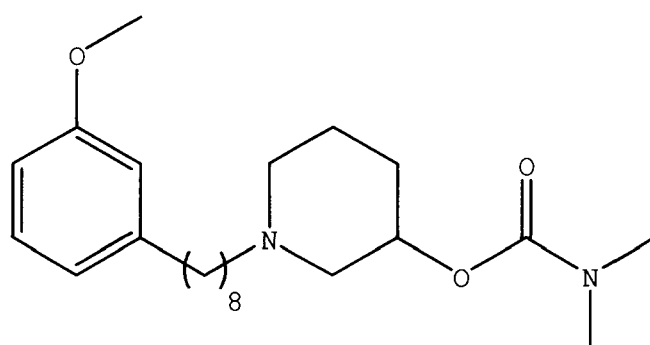
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 21,1 (CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 23,4 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 25,5 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 27,8 (CH<sub>2</sub>, C3); 29,0 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 29,4-29,6-29,7 (CH<sub>2</sub>, C2, C4-C6); 31,5 (CH<sub>2</sub>, C7); 36,2 (CH<sub>2</sub>, C8); 52,2 (CH<sub>2</sub>, C1); 54,5 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 55,3 (ArOCH<sub>3</sub>); 59,1 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 65,5 (CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 111,0 (Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 159,8 (Ar-1'-CO); 171,4 (CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>).

**EXEMPLO 5.17:** Síntese dos derivados carbamoilados LDT150, LDT152, LDT154 e LDT258

A um balão (25 mL) contendo 0,20 g do derivado hidroxilado correspondente (LDT255, LDT241, LDT254 e LDT256), trietilamina (3 eq), e diclorometano (5 mL), foi adicionado sob banho de

gelo em sistema fechado cloreto de ditmetilcarbamoil (1,2 eq). O sistema reacional foi mantido sob agitação constante à temperatura ambiente por 24 horas. Após este tempo, a mistura foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio 5% (5 mL) e extraída com diclorometano (2 x 15 mL), as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (10 mL), seca com sulfato de sódio anidro e evaporada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica contendo sílica gel, eluída com clorofórmio e etanol, fornecendo os derivados alvo **LDT150**, **LDT152**, **LDT154** e **LDT258** respectivamente.

**EXEMPLO 5.17.1: Dimetilcarbamato de 1-(8-(3-metóxfenil)octil)piperidin-3-ila (LDT150)**



**LDT150**

Líquido amarelo

Rendimento (75%)

$R_f = 0,4$  ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5%)

Fórmula Molecular =

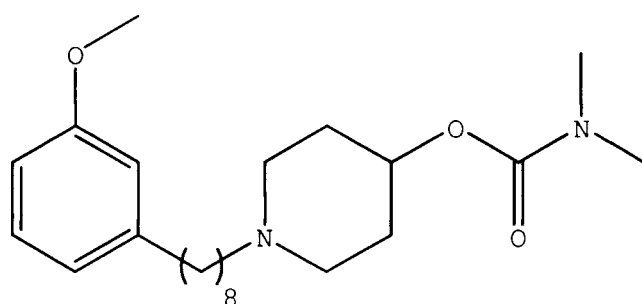
$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2916 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1637 ( $\nu$  C=O); 1601-1584 ( $\nu$  C=C); 1250 (vas ArC-O- $\text{CH}_3$ ), 1049 (vs C-O); 752 e 692 ( $\nu$  Ar-1,3-Di).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,23-1,34 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,44-1,66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7) 1,82-1,92 (m,  $\text{CH}_2$ , C2), 2,22-2,27 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOCH}_2\text{CH}_2$ ); 2,40-2,48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,57 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,63-2,67 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOCH}_2\text{CH}_2$ ); 2,91 (s, 6H,  $\text{OCONCH}_3$ ); 3,80 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 4,66-4,82 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 6,71-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,6 ( $\text{CH}_2$ , C3); 29,4-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C2-C4-C6); 31,5 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,2 ( $\text{CH}_2$ , C8); 36,6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 39,0 ( $\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ ); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 57,0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 58,7 ( $\text{CH}_2$ , C1); 111,7 ( $\text{Ar-6'-CH}$ ), 114,3 ( $\text{Ar-2'-CH}$ ); 121,0 ( $\text{Ar-4'-CH}$ ); 129,3 ( $\text{Ar-5'-CH}$ ); 144,7 ( $\text{Ar-3'-CC}$ ); 156,2 ( $\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ ); 159,7 ( $\text{Ar-1'-CO}$ ).

**EXEMPLO 5.17.2: Dimetilcarbamato de 1-(8-(3-metóxfenil)octil)piperidin-3-ila (LDT152)**



**LDT152**

Líquido marrom

Rendimento (91%)

Rf = 0,35 ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 15%)

Fórmula Molecular =

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2925 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1617-1446 ( $\nu\text{C}=\text{C}$ ), 1641 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1262 (vas  $\text{ArC-O-CH}_3$ ), 1151 (vas  $\text{C-N}$ ), 1040 ( $\nu\text{s C-O}$ ); 759 e 695 ( $\nu \text{Ar-1,3-Di}$ ).

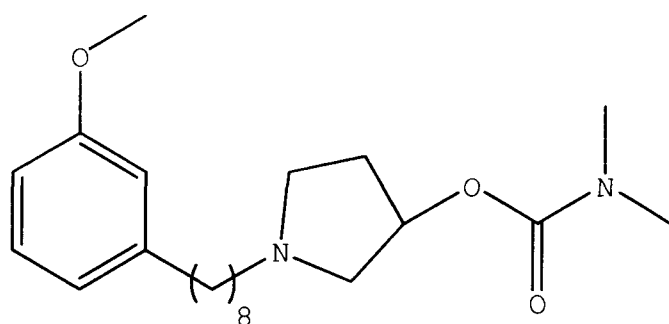
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25-1,34 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,47-1,63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 1,75-1,88 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,93-1,98 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 2,09-2,21 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 2,39-2,42 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,57 (t,  $J = 6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,80 (s, 6H,  $\text{OCONCH}_3$ ); 2,90-2,93 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 3,80 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 4,17-4,22 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 6,71-6,78 (m, 3H,  $\text{Ar-H4'}$ ,  $\text{H5'}$  e  $\text{H6'}$ ); 7,23 (m, 1H,  $\text{Ar-H2'}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26,8 ( $\text{CH}_2$ , C3); 28,9 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,0-29,2 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 30,9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 31,2 ( $\text{CH}_2$ , C7); 35,9 ( $\text{CH}_2$ , C8); 38,6 ( $\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ ); 47,5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 55,1 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 57,5 ( $\text{CH}_2$ , C1); 60,4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 110,8 ( $\text{Ar-6'-CH}$ ); 114,1 ( $\text{Ar-2'-CH}$ );



$\underline{\text{CH}}$ ); 120,8 ( $\text{Ar}-4'-\underline{\text{CH}}$ ); 129,2 ( $\text{Ar}-5'-\underline{\text{CH}}$ ); 144,4 ( $\text{Ar}-3'-\underline{\text{CC}}$ ); 159,5 ( $\text{Ar}-1'-\underline{\text{CO}}$ ); 184,8 ( $\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ ).

**EXEMPLO 5.17.3: Dimetilcarbamato de 1-(8-(3-metóxifenil)octil)pirrolidin-3-ol (LDT154)**



**LDT154**

Sólido amarelo

Rendimento (86%)

p.f. 37-38 °C

R<sub>f</sub> = 0,40 ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5%)

Fórmula Molecular =

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$

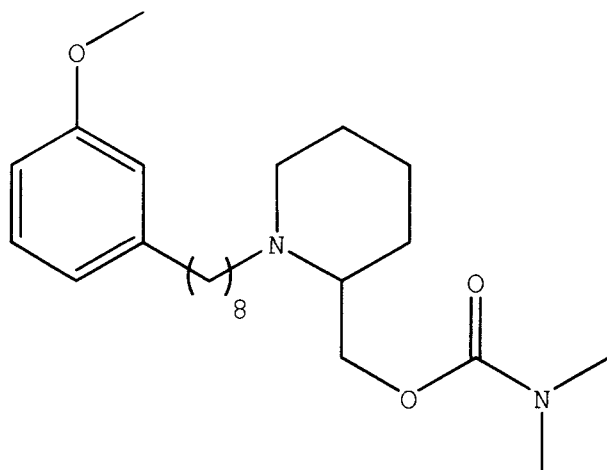
5 **IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2926 ( $\nu$   $\text{CH}_2$ ); 1610-1582-1488 ( $\nu$   $\text{C}=\text{C}$ ); 1631 ( $\nu$   $\text{C}=\text{O}$ ); 1256 ( $\nu$   $\text{ArC}-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1151 ( $\nu$   $\text{C}-\text{N}$ ); 1047 ( $\nu$   $\text{C}-\text{O}$ ); 773 e 693 ( $\nu$   $\text{Ar}-1,3\text{-Di}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,30 (m, 8H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C3-C6), 1,52-1,59 (m, 4H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C2 e C7); 1,91-1,95 [m, 2H, NCH $_2$ CH $_2$ CH(OCON(CH $_3$ ) $_2$ CH $_2$ ); 2,22-2,29 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C1); 2,50-2,58 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C8); 2,76 (d,  $J$  = 6, 2H, NCH $_2$ CH $_2$ CH(OCON(CH $_3$ ) $_2$ CH $_2$ ); 2,77-2,87 [m 2H, NCH $_2$ CH $_2$ CH(OCO(CH $_3$ ) $_2$ CH $_2$ ); 2,89 [s, 6H, (OCON(CH $_3$ ) $_2$ ); 3,79 (s, 3H, ArOCH $_3$ ); 5,11-5,14 [m, 1H, NCH $_2$ CH $_2$ CH(OCO(CH $_3$ ) $_2$ CH $_2$ ); 671-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'), 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  27,7 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C3); 28,5 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C2); 29,4-29,6 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C4-C6); 31,5 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C7); 32,1 [NCH $_2$ CH $_2$ CH(OCON(CH $_3$ ) $_2$ CH $_2$ ); 36,2 [(OCON(CH $_3$ ) $_2$  e  $\underline{\text{CH}_2}$ , C8); 53,3 [NCH $_2$ CH $_2$ CH(OCON(CH $_3$ ) $_2$ CH $_2$ CH $_2$ ); 55,3 (ArOCH $_3$ ); 56,9 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C1); 60,5 [NCH $_2$ CH $_2$ CH(OCON(CH $_3$ ) $_2$ CH $_2$ ); 74,8 [NCH $_2$ CH $_2$ CH(OCON(CH $_3$ ) $_2$ CH $_2$ ); 111,0

(Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 156,5 [OCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 159,7 (Ar-1'-CO).

**EXEMPLO 5.17.4: Dimetilcarbamato de (1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-2-il)metila (LDT258)**



**LDT258**

Líquido amarelo

Rendimento (75%)

R<sub>f</sub> = 0,40 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)

Fórmula Molecular =

C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

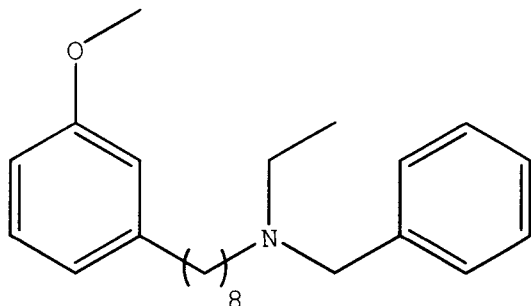
5 **IV (KBr) v<sub>máx</sub> cm<sup>-1</sup>:** 2919 (vas CH<sub>2</sub>); 1570-1470 (v C=C); 1615 (v C=O); 1240 (vas ArC-O-CH<sub>3</sub>), 1035 (vs C-O); 792 (v Ar-1,3-Di).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,23-1,35 (m, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6), 1,52-1,59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, C2 e NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1,73-1,84 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, C7 e NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 2,44-2,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 2,57 (t, J = 6, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,64-2,71 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 2,91 [s, 6H, CH<sub>2</sub>OCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 3,00-3,14 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 3,79 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 4,17-4,20 [m, 1H, CH<sub>2</sub>OCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 4,36-4,38 [m, 1H, CH<sub>2</sub>OCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 6,71-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

15 **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 22,9 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 24,5 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 27,5 (CH<sub>2</sub>, C3); 28,0 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 29,4-29,5-29,6 (CH<sub>2</sub>, C2, C4-C6); 31,4 (CH<sub>2</sub>, C7); 36,2 (CH<sub>2</sub>, C8); 36,7 [CH<sub>2</sub>OCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 52,2 (CH<sub>2</sub>, C1); 54,5 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 55,3 (ArOCH<sub>3</sub>); 60,5 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 65,7 [CH<sub>2</sub>OCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 111,0  
20 (Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,6 (Ar-3'-CC); 156,41 [CH<sub>2</sub>OCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 159,8 (Ar-1'-CO).

**EXEMPLO 5.18: Síntese do derivado *N*-benzil-*N*-etil-8-(3-metóxifenil)octan-1-amina (LDT160)**

A um balão (25 mL) foram adicionados 1,17 mL da *N*-etilbenzilamina (1,1837 mmol), acetonitrila anidra (2 mL), 0,65 mL de trietilamina (1,1837 mmol) e 0,17 g do bromoderivado (0,5918 mmol). A mistura permaneceu sob agitação vigorosa e em refluxo a temperatura de 70 °C por 6 horas. Ao final deste tempo a solução foi concentrada em evaporador à pressão reduzida, e o resíduo obtido purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com mistura clorofórmio/etanol.

**LDT160**

Líquido amarelo

Rendimento (84%)

 $R_f = 0,6$  ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5%)Fórmula Molecular =  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}$ 

**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ :** 2928 (vas  $\text{CH}_2$ ); 1601-1458 (v C=C); 1260 (vas ArC-O- $\text{CH}_3$ ), 1151 (vas C-N); 1043 (vs C-O); 783 e 699 (v Ar-1,3-Di); 742 (v Ar-mono).

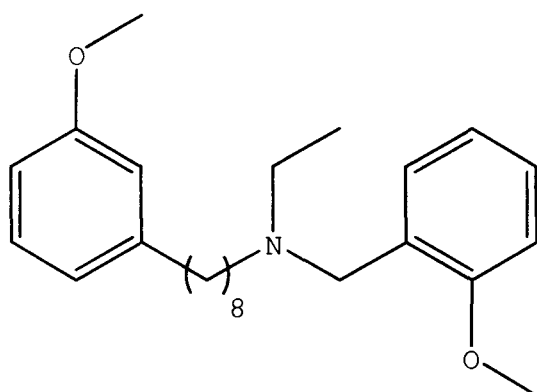
**15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,03 (t,  $J = 6,0$  3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,25-1,29 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,46 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,57-1,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 2,41 (t,  $J = 6,0$  2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,50 (q,  $J = 6,0$  2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 2,56 (t,  $J = 6,0$  2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 3,56 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}'$ ); 3,78 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,70-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,23 (m, 1H, Ar-H2'); 7,27-7,33 (m, 5H, Ar'-H2''-H6'').

**25 RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11,8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 27,0 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,6 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,5 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,2 ( $\text{CH}_2$ , C8); 47,7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 53,4 ( $\text{CH}_2$ , C1); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 58,2 ( $\text{NCH}_2\text{Ar}'$ ); 111,0 (Ar-6'- $\text{CH}$ ); 114,4 (Ar-2'- $\text{CH}$ ); 121,0 (Ar-4'- $\text{CH}$ ); 126,9 (Ar'-4''- $\text{CH}$ ); 128,3 (Ar'-3''- $\text{CH}$  e -5''- $\text{CH}$ ); 129,1 (Ar'-2''- $\text{CH}$ ).

e 6''-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 139,9 (Ar'-1''-CC); 144,8 (Ar-3'-CC); 159,8 (Ar-1'-CO).

**EXEMPLO 5.19: Síntese do derivado *N*-etil-*N*-(2-metóxi benzil)-8-(3-metóxi fenil) octan-1-amina (LDT161)**

5 A um balão (25 mL) foram adicionados 0,10 g de **LDT167** (0,2953 mmol), acetonitrila (1,0 mL), 0,04 mL de trietilamina (0,2953 mmol) e 0,02 mL do iodeto de etila (0,2658 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 18 horas, ao final desse tempo o solvente foi  
10 evaporado à pressão reduzida, purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com mistura clorofórmio/etanol, fornecendo o derivado alvo **LDT161**.



**LDT161**

Líquido marrom

Rendimento (84%)

R<sub>f</sub> = 0,6 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)

Fórmula Molecular = C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>

15 **IV (KBr) v<sub>máx</sub> cm<sup>-1</sup>**: 2928 (vas CH<sub>2</sub>); 1603-1496 (v C=C); 1254 (vas ArC-O-CH<sub>3</sub>), 1151 (vas C-N); 1047 (vs C-O); 759 e 697 (v Ar-1,3-Di).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 1,28 (m, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6); 1,47 (t, J = 6, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,56-1,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C2); 1,82-1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C7); 2,55 (t, J = 6, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,93-3,26 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, C1 e NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 3,91 (s, 3H, Ar'OCH<sub>3</sub>);  
20 4,28 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar'); 6,69-6,75 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 6,93-7,02 (m, 2H, Ar'-H3'' e H5''), 7,15-7,18 (m, 1H, Ar-H2'), 7,27-7,42 (m, 1H, Ar'-H6''), 7,60-7,61 (m, 1H, Ar'-H4'').

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 9,17 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23,4 (CH<sub>2</sub>, C3); 26,9 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,0-29,1-29,3 (CH<sub>2</sub>, C4-C6); 31,3 (CH<sub>2</sub>, C7); 36,2 (CH<sub>2</sub>, C8);  
25 48,1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 50,8 (CH<sub>2</sub>, C1); 52,3 (NCH<sub>2</sub>Ar'); 55,3 (ArOCH<sub>3</sub>); 56,1 (Ar'OCH<sub>3</sub>); 110,9 (Ar'-3''-CH); 111,2 (Ar-6'-CH);

114,3 (Ar-2'-CH); 116,6 (Ar'-1''-CC); 120,9 (Ar'-5''-CH);  
 121,4 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 132,2 (Ar'-6''-CH); 133,3  
 (Ar'-4''-CH); 144,5 (Ar-3'-CC); 158,2 (Ar'-2''-CO); 159,7 (Ar-  
 1'-CO).

## 5 **EXEMPLO 6: Avaliação Biológica**

Os ensaios de inibição da enzima acetilcolinesterase foram realizados pelo método de Ellman adaptado de acordo com a metodologia descrita em Viegas, C. Jr.; Bolzani, V. S.; Pimentel, S. B.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4184-90, usando-se a enzima acetilcolinesterase purificada de *E. electricus* em vez do homogeneizado de tecido. As amostras foram solubilizadas em metanol P.A. a uma concentração estoque de 0,05 M, tendo sido a solução sonicada por 2 minutos para melhor dissolução. Uma alíquota da amostra foi transferida para meio aquoso contendo solução tampão de fosfato 0,1 M pH 7,4, com concentração final igual a 200 µM. Foi feita avaliação no teste espectrofotométrico a 412 nm em concentração final de 100 µM, tendo sido realizado a estimativa da concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>) apenas para as moléculas que apresentaram 50% de atividade inibitória a 100 µM (**Tabela 1**). A **Tabela 1** revela o percentual de inibição enzimática e os valores de IC<sub>50</sub> para os derivados-alvo.

**Tabela 1**

Derivado	% inibitório (100 µM)	IC <sub>50</sub> (µM)
LDT7	24,7	--
LDT140	87,5	26,4
LDT141	41,8	--
LDT142	42,1	--

## Continuação da Tabela 1

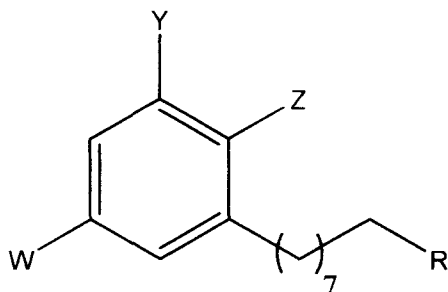
---

LDT143	63,3	59,8
LDT145	49,8	--
LDT147	28,4	--
LDT148	81,6	19,6
LDT167	95,8	17,2
LDT168	55,5	--
LDT241	62,5	32,9
LDT242	39,4	56,8
LDT254	65,4	44,6
LDT255	79,6	24,9
LDT256	77,0	26,1
LDT160	81,5	16,14
LDT149	74,1	16,2
LDT151	68,3	36,7
LDT153	63,7	44,2
LDT257	80,5	22,7
LDT150	83,7	14,3
LDT152	73,3	27,6
LDT154	84,2	13,7
LDT258	84,8	28,0
LDT161	91,6	6,6

---

## R E I N V I N D I C A Ç Õ E S

1. DERIVADOS AMÍNICOS DO LCC **caracterizados por** apresentarem a Fórmula (I):



Fórmula (I)

onde

5        **Y** é **OH** ou **OR<sub>1</sub>**, **Z** é hidrogênio ou **CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>** e **W** é hidrogênio, **OH** ou **OR<sub>1</sub>**;

Quando **Y** for **OH** ou **OR<sub>1</sub>**, **Z** será hidrogênio ou **CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>** e **W** será hidrogênio;

Quando **W** for **OH** ou **OR<sub>1</sub>**, **Y** será **OH** ou **OR<sub>1</sub>** e **Z** será  
10 hidrogênio;

Quando **Z** for **CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>**, **Y** será **OH** ou **OR<sub>1</sub>** e **W** será hidrogênio;

**R<sub>1</sub>** é independentemente selecionado de hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída,  
15 ésteres, sulfonatos ou carbamatos, ou O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R [n = 1, 2, 3 e 4] e (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R [n = 1, 2, 3 e 4];

**R** é independentemente selecionado de uma amina ou poliamina alifática ou alicíclica ou heterocíclica ou um amino ou poliamino alifático ou alicíclico ou heterocíclico ou  
20 alquilamina substituída ou não substituída, alquilamino substituído ou não substituído, alquenilanamina substituída ou não substituída, alquenilamino substituído ou não substituído, arilamina substituída ou não substituída, arilamino substituído ou não substituído, alquilarilamina substituída ou  
25 não substituída, alquilarilamino substituído ou não substituído, acridina substituída ou não substituída,

tetrahidroacridina substituída ou não substituída,  
 hidróxialquilamina substituída ou não substituída,  
 hidróxialquilamino substituído ou não substituído,  
 hidróxicicloalquilamina substituída ou não substituída,  
 5 hidróxicicloalquilamino substituído ou não substituído,  
 halogênio ou éster sulfônico, **A**-fenila ou **A**-benzila;

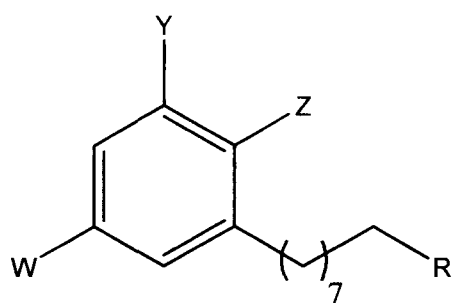
**A** é independentemente selecionado de hidrogênio, orto-  
 alquila, orto-cicloalquila, orto-alcoxila, orto-cicloalcoxila,  
 orto-arilóxila, orto-alkilsulfona, orto-arilsulfona  
 10 substituída ou não substituída, orto-alkilsulfóxidos, orto-  
 arilsulfóxidos substituído ou não substituído, orto-  
 alkilsulfonatos, orto-arilsulfonatos substituído ou não  
 substituído, orto-sulfonamida substituída ou não substituída,  
 orto-amino, orto-amido, orto-carboalcoxila, orto-  
 15 carbotioalcoxila, orto-trihaloalcano, orto-ciano, orto-nitro,  
 orto-acil, orto-acetil, orto-benzil substituído ou não  
 substituído, orto-benzoil substituído ou não substituído,  
 meta-alquila, meta-cicloalquila, meta-alcoxila, meta-  
 clicloalcoxila, meta-ariloxila, meta-alkilsulfona, meta-  
 20 arilsulfona substituída ou não substituída, meta-  
 alkilsulfóxidos, meta-arilsulfóxidos, meta-alkilsulfonatos,  
 meta-arilsulfonatos, meta-sulfonamida substituída ou não  
 substituída, meta-amino, meta-amido, meta-haleto, meta-  
 carboalcoxila, meta-carbotioalcoxila, meta-trihaloalcano,  
 25 meta-ciano, meta-nitro, meta-acil, meta-acetil, meta-benzil  
 substituído ou não substituído, meta-benzoil substituído ou  
 não substituído, para-alquila, para-cicloalquila, para-  
 alcoxila, para-cicloalcoxila, para-arilóxila, para-  
 alkilsulfona, para-arilsulfona substituída ou não  
 30 substituída, para-alkilsulfóxidos, para-arilsulfóxidos  
 substituído ou não substituído, para-alkilsulfonatos, para-  
 arilsulfonatos substituído ou não substituído, para-  
 sulfonamida substituída ou não substituída, para-amino, para-  
 amido, para-carboalcoxila, para-carbotioalcoxila, para-



trihaloalcano, *para*-ciano, *para*-nitro, *para*-acil, *para*-acetil, *para*-benzil substituído ou não substituído, *para*-benzoil substituído ou não substituído;

e seus sais, solvatos e/ou isômeros farmacêuticamente  
5 aceitáveis.

2. DERIVADOS AMÍNICOS DO LCC, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados por** apresentarem a Fórmula (I):



**Fórmula (I)**

onde

10 **Y** é **OH** ou **OR<sub>1</sub>**, **Z** é hidrogênio e **W** é hidrogênio;

**R** é independentemente selecionado de uma amina ou poliamina alifática ou alicíclica ou heterocíclica ou um amino ou poliamino alifático ou alicíclico ou heterocíclico ou alquilamina substituída ou não substituída, alquilamino substituído ou não substituído, alquenilanamina substituída ou não substituída, alquenilamino substituído ou não substituído, arilamina substituída ou não substituída, arilamino substituído ou não substituído, alquilarilamina substituída ou não substituída, alquilarilamino substituído ou não substituído, acridina substituída ou não substituída, tetrahidroacridina substituída ou não substituída, hidróxialquilamina substituída ou não substituída, hidróxialquilamino substituído ou não substituído, hidróxicicloalquilamina substituída ou não substituída, hidróxicicloalquilamino substituído ou não substituído, halogênio ou éster sulfônico, **A**-fenila ou **A**-benzila;

15  
20  
25

**A** é independentemente selecionado de hidrogênio, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-cicloalcoxila, *orto*-arilóxila, *orto*-alquilsulfona, *orto*-arilsulfona substituída ou não substituída, *orto*-alquilsulfóxidos, *orto*-arilsulfóxidos substituído ou não substituído, *orto*-alquilsulfonatos, *orto*-arilsulfonatos substituído ou não substituído, *orto*-sulfonamida substituída ou não substituída, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *orto*-acil, *orto*-acetil, *orto*-benzil substituído ou não substituído, *orto*-benzoil substituído ou não substituído, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-cicloalcoxila, *meta*-ariloxila, *meta*-alquilsulfona, *meta*-arilsulfona substituída ou não substituída, *meta*-alquilsulfóxidos, *meta*-arilsulfóxidos, *meta*-alquilsulfonatos, *meta*-arilsulfonatos, *meta*-sulfonamida substituída ou não substituída, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletto, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *meta*-acil, *meta*-acetil, *meta*-benzil substituído ou não substituído, *meta*-benzoil substituído ou não substituído, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-cicloalcoxila, *para*-arilóxila, *para*-alquilsulfona, *para*-arilsulfona substituída ou não substituída, *para*-alquilsulfóxidos, *para*-arilsulfóxidos substituído ou não substituído, *para*-alquilsulfonatos, *para*-arilsulfonatos substituído ou não substituído, *para*-sulfonamida substituída ou não substituída, *para*-amino, *para*-amido, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano, *para*-nitro, *para*-acil, *para*-acetil, *para*-benzil substituído ou não substituído, *para*-benzoil substituído ou não substituído;

e seus sais, solvatos e/ou isômeros farmacêuticamente aceitáveis.

3. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DERIVADOS AMÍNICOS DO LCC, conforme definidos nas reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** compreender pelo menos uma das seguintes etapas:

- O- e N-alquilação;
- 5      - O- e N-acetilação;
- O- e N-carbamoilação;
- Amidação;
- Sulfonoesterificação;
- Esterificação de FISCHER;
- 10     - Ozonólise;
- Oxidação;
- Redução;
- Halogenação.

4. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DERIVADOS AMÍNICOS DO LCC, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** compreender pelo menos uma das seguintes etapas:

- Esterificação ou eterificação das hidroxilas fenólicas dos derivados do LCC insaturados;
- Ozonólise;
- 20     - Redução com NaBH<sub>4</sub>;
- Esterificação de FISCHER;
- Conversão do álcool primário da cadeia lateral a brometo com tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina ou cloreto de alquil ou arilsulfonila; e ,
- 25     - Aaminação por substituição do brometo ou sulfonoéster primários.

5. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA **caracterizada por** compreender os derivados amínicos do LCC, conforme definidos nas reivindicações 1 e 2, e seus sais, pró-fármacos, solvatos e/ou isômeros farmacêuticamente aceitáveis, um adjuvante e/ou

30     veículo farmacêuticamente aceitável.

6. USO dos derivados amínicos do LCC, conforme definidos nas reivindicações 1 e 2, e seus sais, pró-fármacos, solvatos ou e/ou isômeros **caracterizado por** ser na preparação de

composições farmacêuticas com atividade anticolinesterásica.

7. USO dos derivados amínicos do LCC, conforme definidos nas reivindicações 1 e 2, e seus sais, pró-fármacos, solvatos e/ou isômeros, **caracterizado por** ser na preparação de uma  
5 composição farmacêutica para tratamento de distúrbios cognitivos como a demência senil, demência vascular cerebral, enfraquecimento ameno da reconhecimento, distúrbio de déficit de atenção, e/ou doença demencial neurodegenerativa com agregações de proteína aberrante como especialmente a doença  
10 ou condição de Alzheimer, ou da doença do priônio como a doença de Creutzfeld-Jacob ou doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, ou a doença ou condição de Parkinson, ou doença poliglutamina ou taupatas como a doença de Pick, demência frontotemporal, paralisia supranuclear progressiva, ou  
15 esclerose lateral amiotrófica familiar ou amiloidose sistêmica ou condição.

8. USO dos derivados amínicos do LCC, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado por** ser na preparação de uma  
composição farmacêutica para tratamento de doença ou condição  
20 de Alzheimer.

## F I G U R A S

FIGURA 1

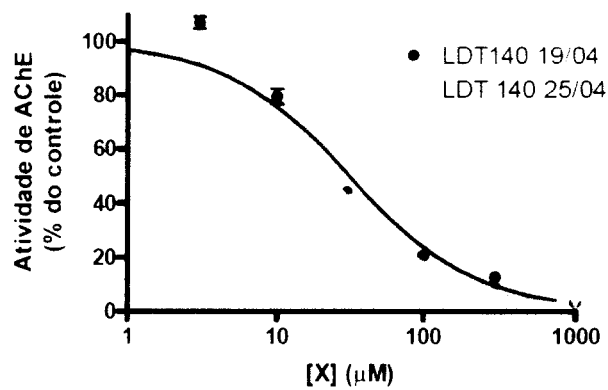


Figura 2

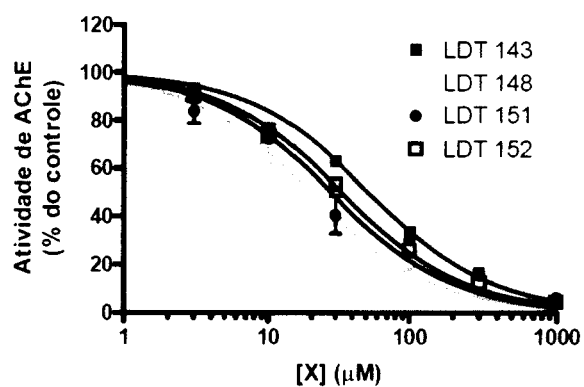


Figura 3

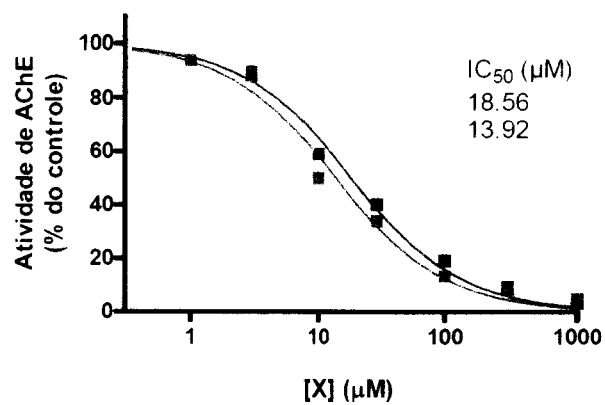


Figura 4

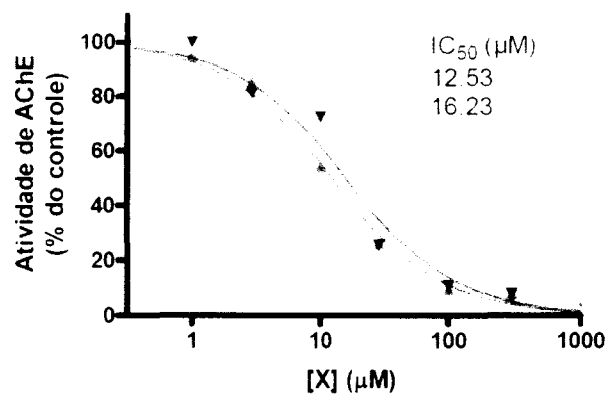


Figura 5

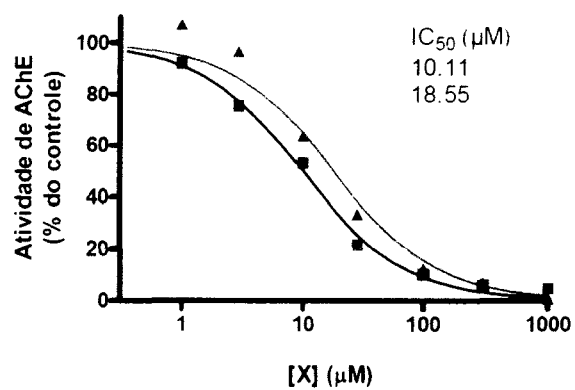


Figura 6

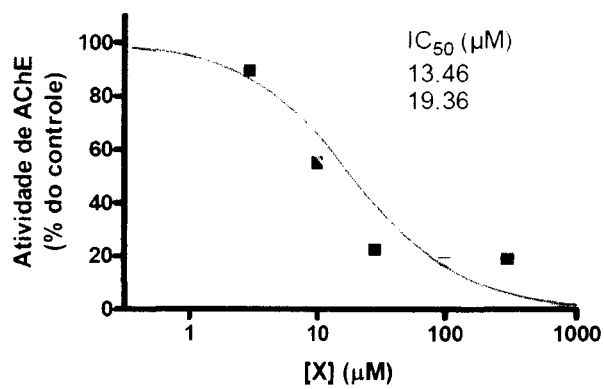


FIGURA 7

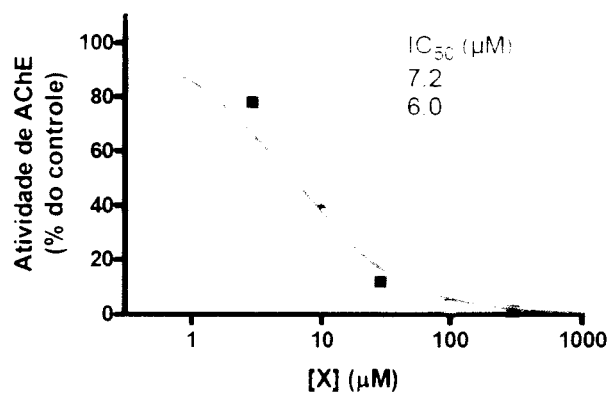


Figura 8

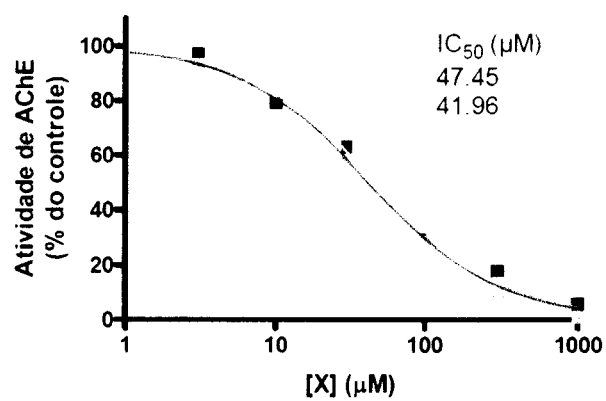


Figura 9

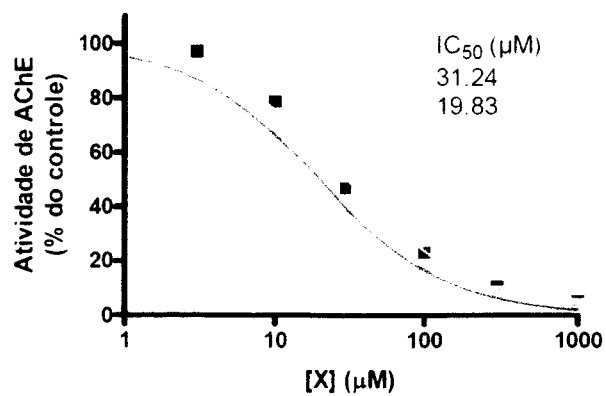


Figura 10

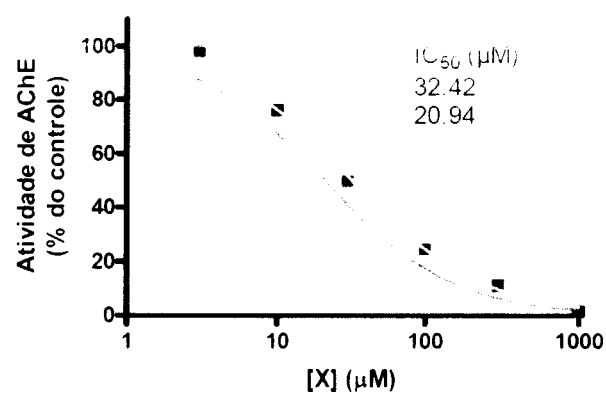


Figura 11

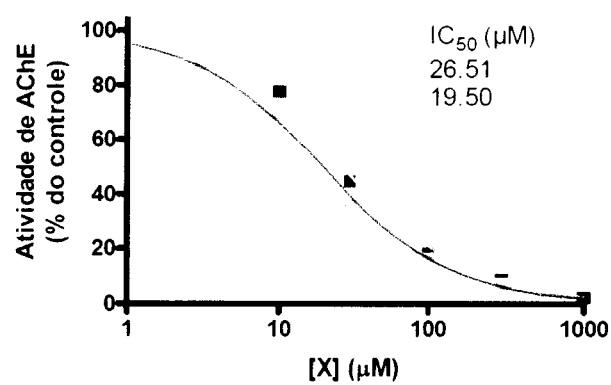
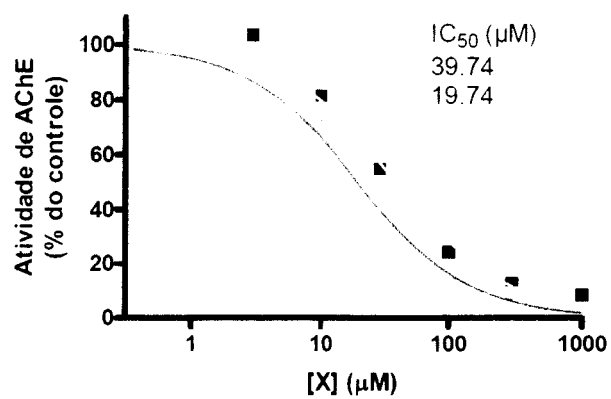


Figura 12

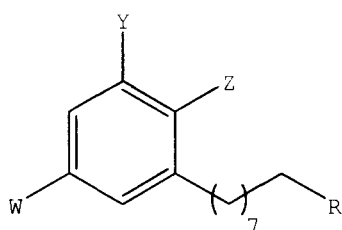




## R E S U M O

**DERIVADOS AMÍNICOS DO LCC COMO INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE, PROCESSOS PARA SUA OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E APLICAÇÕES**

5 A presente invenção descreve compostos de **Fórmula (I)** e seus sais, solvatos e/ou isômeros farmaceuticamente aceitáveis.



**Y** = OR<sub>1</sub>, **Z** = CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, **W** = H : **Ácido Anacárdico**  
**Y** = OR<sub>1</sub>, **Z** = H, **W** = H : **Cardanol**  
**Y** = OR<sub>1</sub>, **Z** = H, **W** = OR<sub>1</sub> : **Cardol**  
**R**<sub>1</sub> = H, Alquil, Aril, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R [n = 1, 2, 3 e 4]  
**R**<sub>2</sub> = H, Alquil e Aril

**Fórmula (I)**

Os derivados fenólicos do LCC constituem sistema biofórico natural compreendendo características eletrônicas e hidrofóbicas, as quais são requisitos estruturais relevantes ao reconhecimento molecular pela enzima acetilcolinesterase (AChE). O desenvolvimento de derivados semissintéticos contendo subunidades farmacofóricas apresentaram relevante atividade anticolinesterásica, sendo estes compostos úteis ao tratamento da doença de Alzheimer.